

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dottorato di Ricerca in
"Riproduzione, Sviluppo ed Accrescimento
dell'Uomo"**

Coordinatore: Prof. Claudio Pignata

Tesi di Dottorato

**"Valutazione dell'impatto di nuove tecniche e tecnologie
sull'efficacia e sicurezza del trattamento chirurgico
miniinvasivo dell'incontinenza da sforzo femminile"**

**Tutor
Prof. Carmine Nappi**

**Candidato
Dott.ssa Carmen Formisano**

**Anno Accademico
2013-2016**

INDICE

1. Introduzione	5
1.1 Anatomia	6
1.2 Meccanismo della continenza	14
1.3 Epidemiologia	21
1.4 Classificazione	23
1.5 Fattori di rischio	25
1.6 Teorie patogenetiche sulla IUS	27
1.7 Diagnosi	37
1.7.1 Anamnesi	39
1.7.2 Diario minzionale	39
1.7.3 Esame obiettivo	39
1.7.4 Urodinamica	43
1.7.5 Indagini di laboratorio	47
1.7.6 Funzionalità della muscolatura del pavimento pelvico	48
1.7.7 Cistouretrografia	48
1.7.8 Risonanza magnetica	49
1.8 Stadiazione della IUS	49
1.8.1 Misure soggettive non validate	50
1.8.2 Misure soggettive validate	50
1.9 Trattamento	52
1.9.1 Trattamenti non chirurgici	53
1.9.1.1 Terapia fisica-riabilitativa	54

1.9.1.2	Terapia farmacologica	56
1.9.2	Terapia chirurgica	58
2.	Scopo degli studi	72
3.	Effetti di un dispositivo a singola incisione (TVT-Secur) per il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo femminile: studio retrospettivo con follow-up a 24 mesi	75
3.1	Obiettivo dello studio	75
3.2	Materiali e metodi	75
3.3	Risultati	80
3.4	Discussione	86
4.	Tension-free vaginal tape-O (TVT-O) e TVT-Secur per il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo: studio randomizzato a singolo cieco, doppio braccio con follow-up a 5 anni	92
4.1	Obiettivo dello studio	92
4.2	Materiali e metodi	92
4.3	Risultati	100
4.4	Discussione	106
5.	Efficacia di una tecnica modificata per il posizionamento della TVT-O: studio multicentrico randomizzato, a singolo cieco di non inferiorità con follow-up a dodici mesi	113
5.1	Introduzione	113
5.2	Materiali e metodi	115

5.3 Risultati	122
5.4 Discussione	128
6. Efficacia e sicurezza della TVT trans-otturatoria Abbrevo™ in donne normopeso rispetto a donne sovrappeso affette da incontinenza urinaria da sforzo	133
6.1 Introduzione	133
6.2 Materiali e metodi	135
6.3 Risultati	140
6.4 Discussione	144
7. Bibliografia	148
8. Ringraziamenti	163

3 INTRODUZIONE

La patologia del pavimento pelvico, che comprende il prolasso degli organi pelvici, l'incontinenza urinaria e l'incontinenza fecale, è frequente tra le donne. Questi diversi aspetti patologici sono associati e possono coesistere nella stessa persona. L'incremento della richiesta di assistenza medica per patologie del pavimento pelvico con l'invecchiare delle popolazioni aumenterà, così come l'esigenza di diagnosi corrette e di confronti scientifici, rendendo la comunicazione ancora più importante.

Inoltre, l'invecchiamento della popolazione con l'aumento dell'aspettativa di vita metterà lo specialista di fronte alla necessità di identificare approcci terapeutici che non solo trattino la condizione patologica, ma anche (e forse soprattutto) contribuiscano al miglioramento della qualità di vita, parametro che sta assumendo sempre più importanza nella valutazione degli outcome terapeutici.

L'incontinenza urinaria è una patologia frequente che colpisce almeno il 14% delle donne con più di 30 anni ed è definita dall'ICS come "qualsiasi perdita involontaria di urine".

1.1 ANATOMIA

Per inquadrare l'incontinenza urinaria è necessario avere delle conoscenze di base dell'anatomia pelvica.

L'anatomia pelvica è composta da quattro componenti, ovvero dalle ossa, dai muscoli, dai tessuti connettivi e dagli organi che contribuiscono alla normale funzione del pavimento pelvico. I legamenti, i muscoli e la fascia endopelvica costituiscono un sistema muscolo-elastico che conferisce struttura e funzione agli organi della pelvi.

La fascia è un tessuto fibromuscolare che sospende o rafforza gli organi o li connette ai muscoli ed è composta da muscolatura liscia, collagene, elastina, nervi e vasi. La fascia è la principale componente strutturale della vagina. Aree di specializzazione della fascia formano i legamenti.

Gli organi della pelvi sono la vescica, la vagina ed il retto. Nessuno di essi ha forma propria. Mentre il ruolo della fascia, come detto, è di rafforzare e sospendere gli organi, quello dei legamenti è di sospenderli e di fungere da punti di ancoraggio per i muscoli. La forza muscolare stira gli organi e contribuisce alla loro forma ed al loro

rinforzo.

Le ossa rappresentano una delle componenti strutturali della pelvi e sono rappresentati dalle ossa della pelvi. Esse forniscono punti di ancoraggio ai legamenti e compongono un telaio rigido al quale si sospendono tutte le componenti elastiche della pelvi. Le ossa importanti per la statica pelvica sono il sacro, la parte inferiore dell'ileo ed il pube (figura 1).

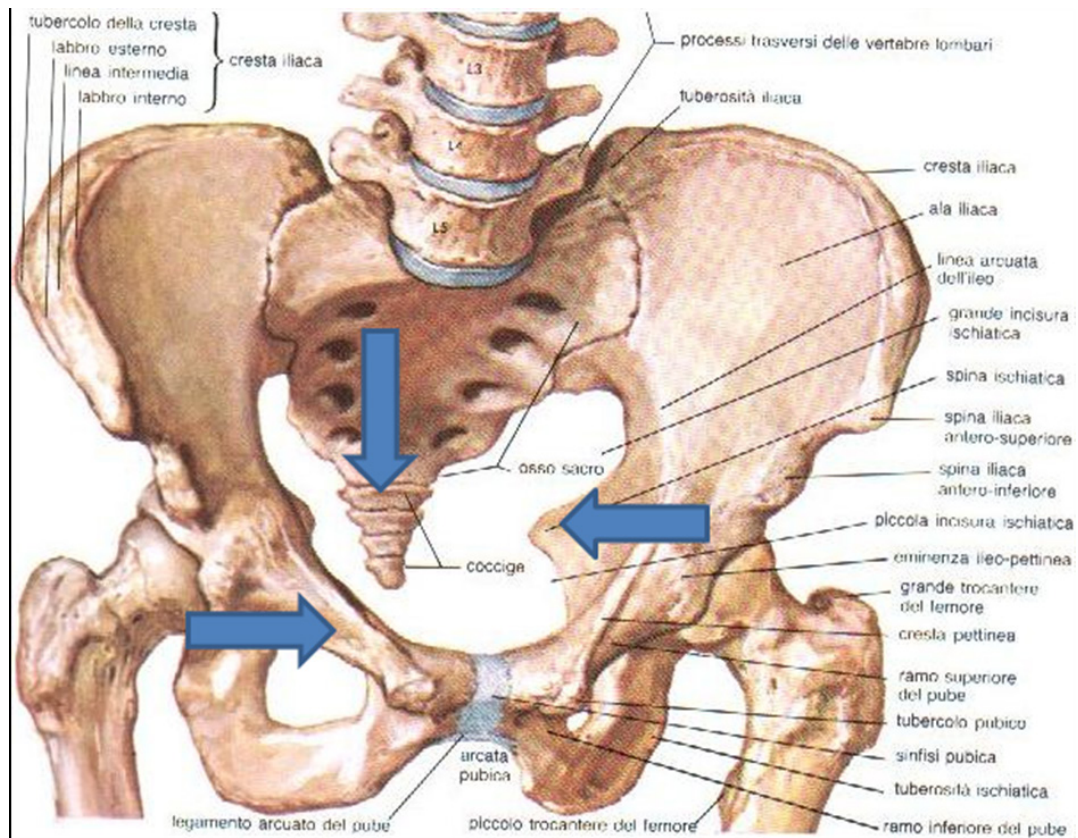


Figura 1. Ossa della pelvi. Le frecce indicano il sacro, l'osso pubico e la spina ischiatica

I tessuti connettivi, anch'essi componenti fondamentali della pelvi, sono costituiti dai legamenti e dalla fascia pelvica e sono composti da collagene ed elastina. Queste molecole si modificano durante la gravidanza, il parto e con l'invecchiamento. Questi cambiamenti possono indebolire la fascia ed i legamenti con conseguente alterazione dell'integrità strutturale del pavimento pelvico con la comparsa di prolasso ed alterazioni funzionali d'organo.

Le strutture connettive vengono suddivise in tre livelli: il primo livello comprende i legamenti utero-sacrali e cardinali e la fascia pubo-cervicale, il secondo i legamenti pubo-uretrali e la fascia retto-vaginale ed il terzo il legamento uretrale esterno, la membrana perineale ed il corpo perineale (figura 2).

I legamenti fondamentali per la struttura del pavimento pelvico sono il legamento **pubo-uretrale**, che origina dalla superficie inferiore e posteriore della sinfisi pubica e si inserisce medialmente alla medio-uretra e lateralmente al muscolo pubo-cocciceo, il legamento **uretrale esterno** che si ancora esternamente al meato uretrale esterno partendo dalla superficie anteriore del ramo discendente del pube, **l'arco tendineo della fascia pelvica**, che origina appena al di sopra del

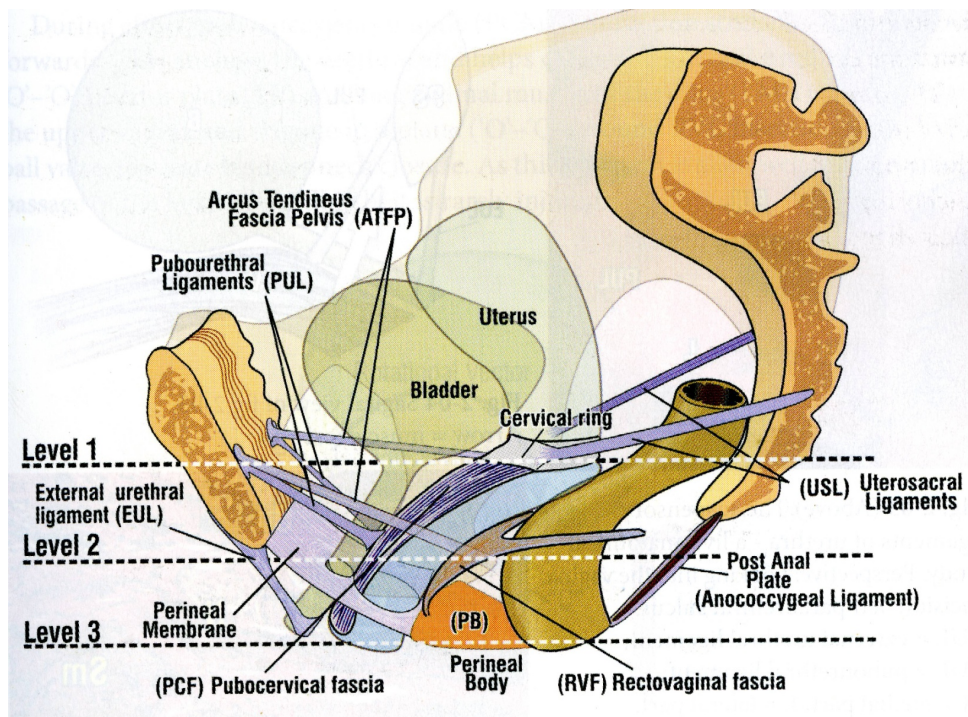


Figura 2. Strutture legamentose del pavimento pelvico.

legamento pubouretrale a livello della sinfisi pubica e si inserisce sulla spina ischiatica, i legamenti **utero-sacrali** che originano dalle vertebre sacrali S2,3,4 e si inseriscono alla faccia posteriore dell'anello cervicale, le fasce **pubo-cervicale** e **retto-vaginale**, i legamenti **cardinali** che dipartono lateralmente dall'anello cervicale per inserirsi a livello della parete pelvica, ed i legamenti **sacro-spinosi**, che originano dalla spina ischiatica e terminano a livello delle facce laterale ed anteriore della porzione inferiore del sacro e del coccige.

I muscoli del pavimento pelvico si dispongono, grossolanamente, su tre piani: superiore, medio e inferiore (figura 3).

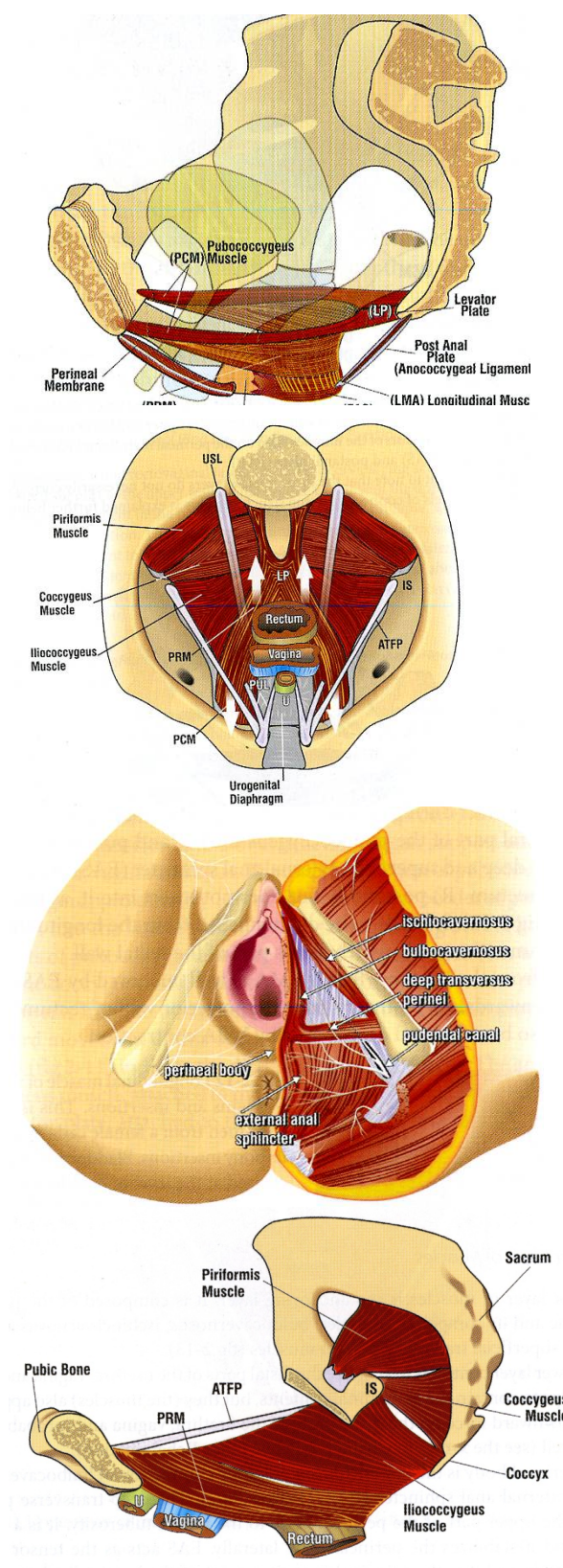


Figura 3. Muscoli della pelvi

Lo strato superiore è composto dalla parte anteriore del muscolo pubo-coccigeo anteriormente e dal piatto degli elevatori dell'ano, posteriormente. Esso ha un orientamento orizzontale e stira gli organi pelvici verso l'avanti (componente pubo-coccigea) o verso l'indietro (piatto degli elevatori). Questo strato ha due funzioni, ovvero il sostegno degli organi e l'apertura e chiusura dell'uretra, della vagina e dell'ano. La porzione anteriore del pubococcigeo origina approssimativamente 1,5 cm al di sopra del bordo della sinfisi pubica e si inserisce nella parete laterale della porzione distale della vagina. Le parti laterali del pubococcigeo passano al di dietro del retto per riunirsi tra loro e con le fibre provenienti dai muscoli coccigeo ed ileo coccigeo per formare il piatto degli elevatori.

Il piano medio è rappresentato dal muscolo longitudinale dell'ano, orientato verticalmente, che crea una forza diretta verso il basso per far chiudere il collo vescicale durante gli sforzi e per aprire il tratto urinario durante la minzione. Raccoglie fibre dal piatto degli elevatori, dalla parte laterale del muscolo pubo-coccigeo e dal muscolo puborettale. Inferiormente si inserisce nelle fibre dello sfintere anale esterno, per cui ne deriva che il piatto degli elevatori sarà stirato verso il

basso e che, inserendosi il piatto sulla parete posteriore del retto, anche questo sarà angolato verso il basso dalla contrazione del muscolo longitudinale dell'ano.

Lo strato inferiore dei muscoli pelvici rappresenta lo strato di ancoraggio. E' costituito dalla membrana perineale e dalle sue componenti muscolari: i muscoli bulbo-cavernoso, ischio-cavernoso ed i muscoli perineali trasversali profondo e superficiale. La contrazione di questo strato muscolare stabilizza le parti distali di vagina, uretra ed ano e contribuisce a contenere gli organi addominali, ma sembra anche esercitare una forza verso il basso sulle parti distali di vagina, uretra ed ano.

Il muscolo pubo-rettale origina medialmente al pubococcigeo ed attraversa tutti e tre gli strati muscolari. E' considerato parte dello strato superiore, anche se si estende a quello medio. E' orientato verticalmente e si dirige verso l'avanti e medialmente al di sotto del pubococcigeo. E' strettamente connesso alle pareti laterali del retto e si inserisce nella parete posteriore.

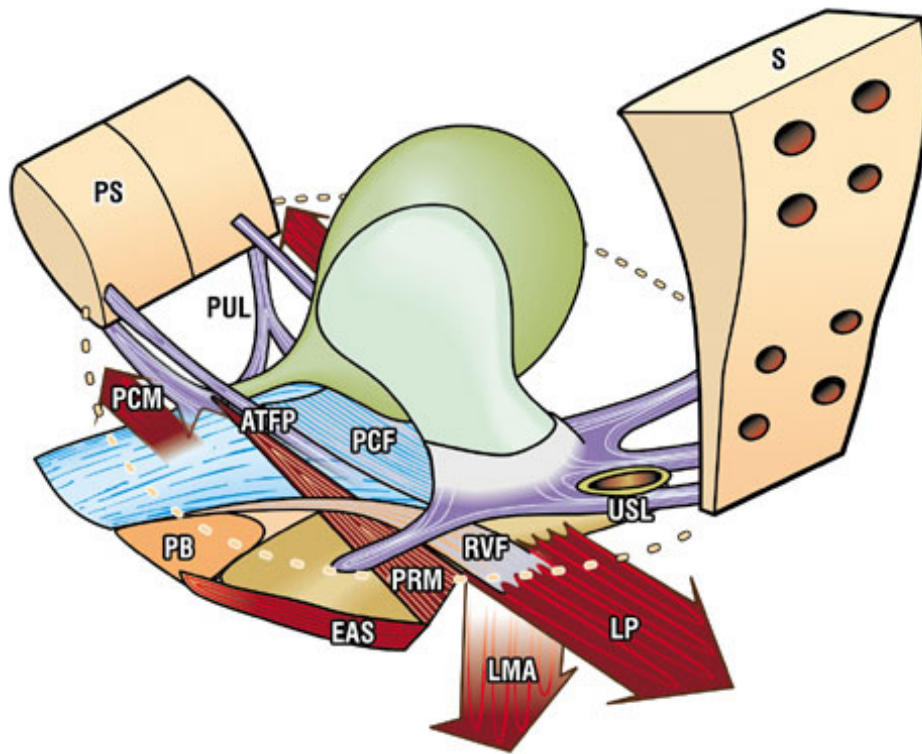
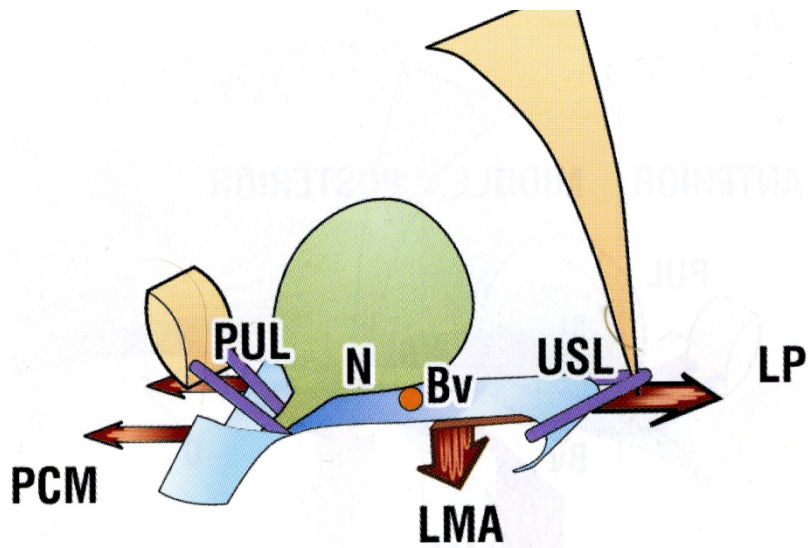


Figura 4. Struttura del pavimento pelvico

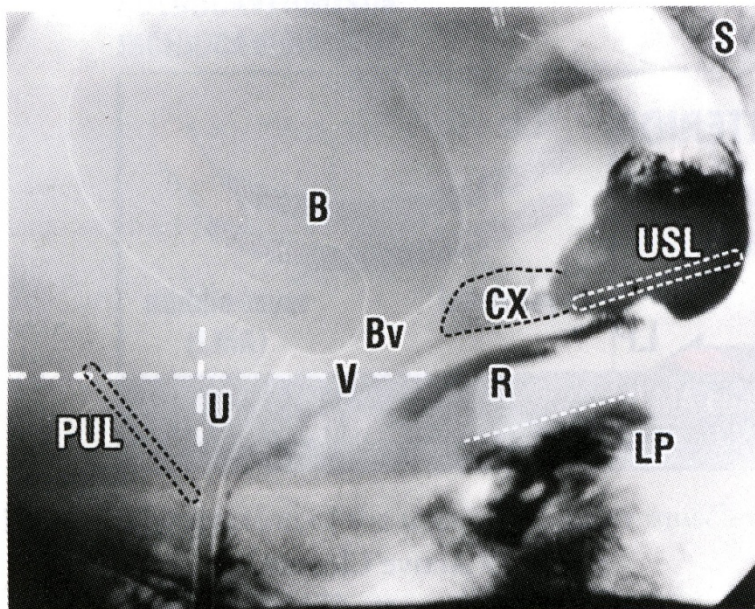
Tutti questi elementi anatomici si integrano a creare un sistema dinamico ed interconnesso (figura 4), nel quale i muscoli forniscono le forze, i legamenti ancorano i muscoli alla parete ossea e gli organi vengono messi in tensione per conservare forma e funzione. I muscoli del pavimento pelvico agiscono in modo coordinato per stirare ed angolare gli organi pelvici verso l'avanti e verso l'indietro in modo che essi siano compressi dalle forze endoaddominali. In questo modo si prevencono i prolapsi ed allo stesso tempo queste forze contribuiscono alla chiusura ed all'apertura dell'uretra e dell'ano.

1.2 MECCANISMO DELLA CONTINENZA

Esistono tre stati normali dell'uretra: chiusura a riposo, chiusura sotto sforzo ed apertura durante la minzione. Tutti questi stati sono la risultante delle forze muscolari che agiscono anteriormente sul legamento pubouretrale e posteriormente su quelli utero-sacrali. La chiusura e l'apertura dell'uretra sono determinate dalla contrazione o dal rilasciamento di un muscolo, il pubo-coccigeo. A riposo, un'uretra adeguatamente ancorata dal legamento pubo-uretrale e dal muscolo pubo-coccigeo, che esercita una forza verso l'avanti, consente alle forze muscolari esercitate dal piatto degli elevatori e del muscolo longitudinale dell'ano di stirare e chiudere l'uretra prossimale (figura 5a). In questa immagine radiografica (figura 5b) possiamo chiaramente osservare come l'angolazione dell'uretra e della vagina verso l'indietro dimostra un effetto della forza esercitata dal piatto degli elevatori. La parte distale della vagina è tesa dalla parte anteriore del muscolo pubococcigeo e la parte prossimale dal piatto degli elevatori e dal muscolo longitudinale dell'ano. Alla chiusura dell'uretra partecipa anche l'elasticità della parete vaginale (la cosiddetta amaca vaginale).



a



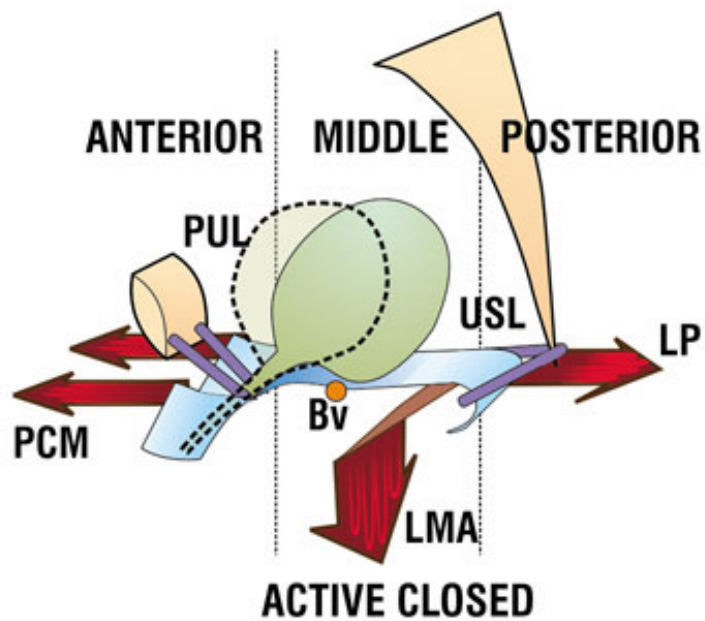
b

Figura 5. Meccanismo della continenza. Fase di riposo. A. Schema. B. Radiogramma.

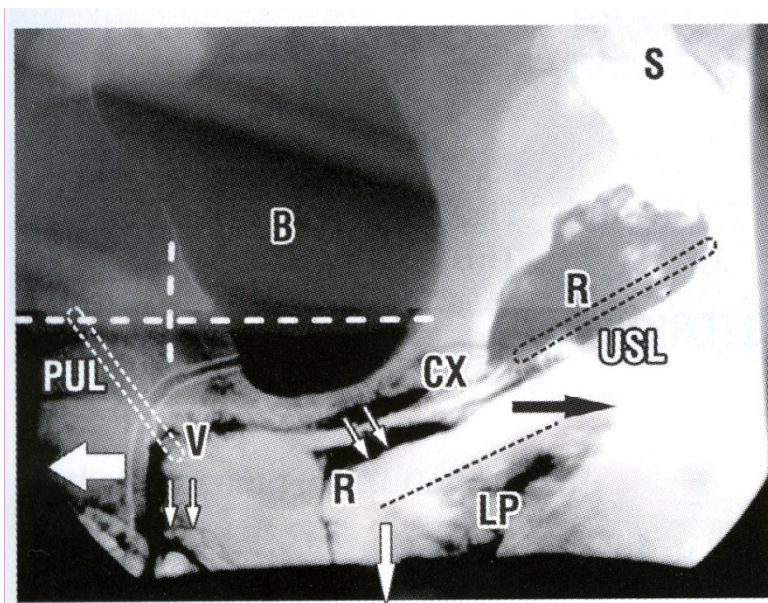
Durante gli sforzi, la parte distale della vagina viene stirata verso l'avanti dal muscolo pubococcigeo, la porzione superiore della vagina e

la base vescicale sono stirate verso l'indietro e verso il basso dal piatto degli elevatori e dal muscolo longitudinale dell'ano (figura 6a). In questo radiogramma, confrontato con quello dello stato di riposo, le tre forze direzionali sono evidenti (figura 6b). La base vescicale, la porzione superiore della vagina ed il retto appaiono stirati verso l'indietro e verso il basso dalla contrazione del piatto degli elevatori. Inoltre, la porzione distale della vagina e l'uretra appaiono stirate verso l'avanti. La forza diretta verso l'avanti (PCM) e quella diretta verso l'indietro (LP) fanno perno sul legamento pubouretrale, mentre quella diretta verso il basso (muscolo longitudinale dell'ano, LMA) fa perno sui legamenti utero sacrali.

Durante la minzione, il muscolo pubococcigeo si rilascia, i recettori vescicali (come vedremo dopo) attivano il riflesso minzionale e l'intero sistema viene stirato verso il basso e verso l'indietro dal piatto degli elevatori e dal muscolo longitudinale dell'ano, aprendo il tratto urinario, ed il detrusore si contrae per espellere le urine (figura 7a). Nel radiogramma, l'uretra ed il collo vescicale appaiono aperti



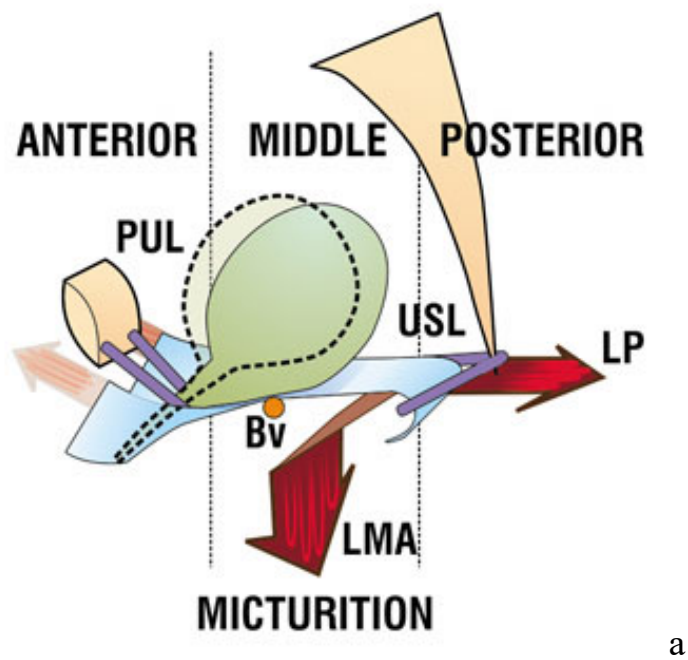
a



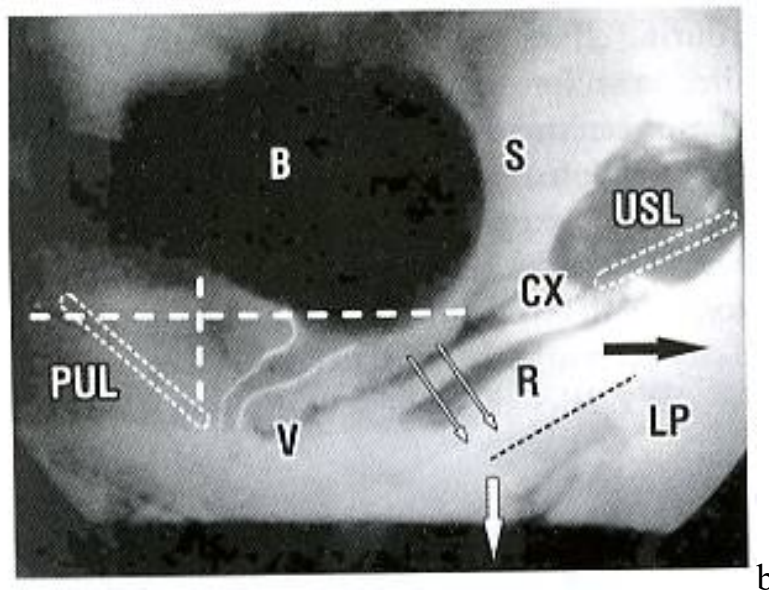
b

Figura 6. Meccanismo della continenza. Condizione di sforzo. A. Schema. B. Radiogramma.

dall'angolazione verso il basso causata dal piatto degli elevatori che provoca lo stiramento verso il basso della vagina e del retto (figura 7b).



a



b

Figura 7. Meccanismo della continenza. Minzione. A. Schema. B. Radiogramma.

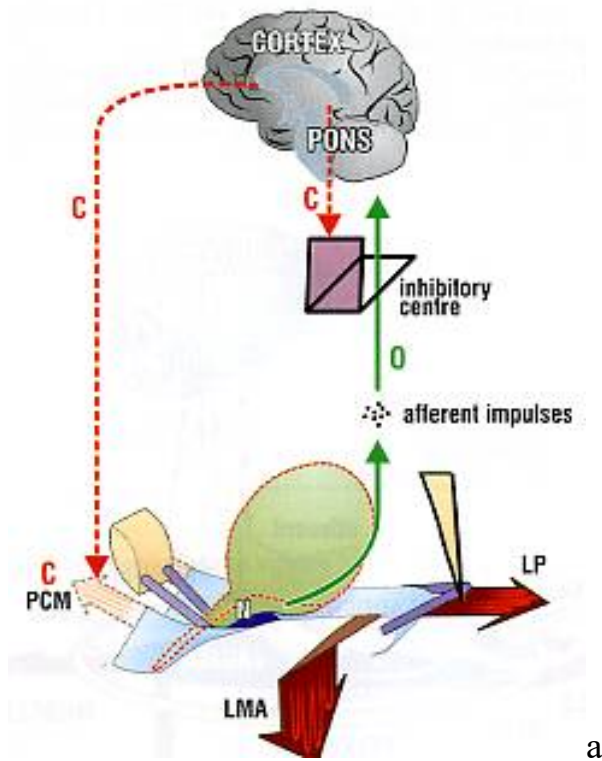
Gli stiramenti direzionali della porzione superiore della vagina, della vescica, del retto e del piatto degli elevatori sono gli stessi che si osservano durante la fase di chiusura sotto sforzo, mentre l'uretra risulta

posizionata ben al di dietro della linea tratteggiata, il che suggerisce rilasciamento del PCM.

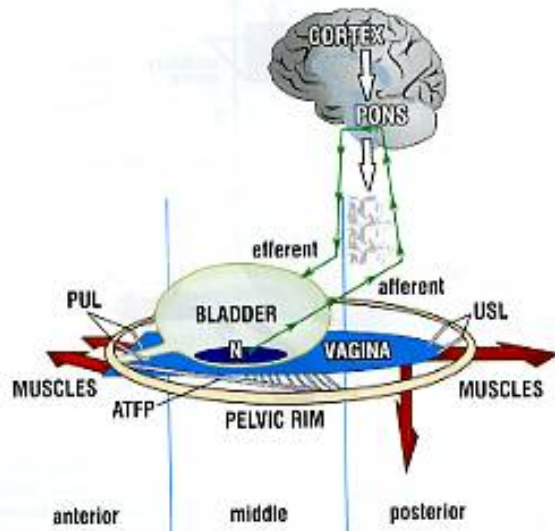
Il riflesso minzionale è coordinato dal sistema nervoso centrale ed ha quattro componenti principali: 1. la pressione idrostatica della vescica piena attiva i tensocettori posti alla base della vescica, che inviano stimoli sensoriali afferenti alla corteccia; 2. il muscolo striato anteriore si rilascia; 3. i muscoli striati posteriori aprono il tratto urinario, riducendo notevolmente la resistenza uretrale e consentendo la fuoriuscita delle urine.; 4. il detrusore si contrae, espellendo le urine.

Esistono due meccanismi per controllare l'attivazione inappropriata del riflesso minzionale: centrale e periferico (figura 8). Il meccanismo centrale origina dalla corteccia ed agisce tramite il centro inibitorio della minzione. Il controllo neurologico periferico è un complesso muscolo-elastico che necessita di legamenti sospensori competenti per poter funzionare appropriatamente.

Nel primo caso, col riempirsi della vescica, i tensocettori inviano impulsi afferenti alla corteccia. Questi sono soppressi dall'attivazione dei centri inibitori centrali. Questi centri hanno una capacità ridotta di sopprimere il riflesso minzionale, specialmente quando la membrana



a



b

Figura b. Controllo del riflesso minzionale. A. Centrale. B. Periferico

vaginale è troppo lassa per sostenere i tensocettori. Come nel caso di un trampolino, anche se un solo legamento (molla) è lasso, la membrana

vaginale non può essere stirata dalle forze muscolari. La pressione idrostatica delle urine non può essere sostenuta dai tensocettori che possono inviare segnali prematuri ed iniziare la minzione a volumi di riempimento vesciale ridotti. La paziente interpreta questi segnali come frequenza, urgenza e nicturia. In questi casi la paziente avrà un esame urodinamico bifasico a livello vescicale ed uretrale (instabilità detrusoriale) o con “capacità vesciale ridotta”.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

L' incontinenza urinaria (IU) è un problema di salute la cui prevalenza aumenta con l'età. Essa colpisce il 15-30% degli individui di età inferiore a 65 anni e tra il 30-55% degli individui di 65 o più anni.

L'incontinenza urinaria è da 2 a 3 volte più frequente nella donna che nell'uomo. La prevalenza oscilla tra il 25 e il 45% nelle donne e il 10-15% negli uomini [Hannestadt et al., 2000].

L'incontinenza urinaria è un disturbo principalmente femminile. Ciò è dovuto al fatto che gli organi pelvici delle donne, a differenza di quelli dell'uomo, sono più esposti alle conseguenze derivanti da particolari lesioni (ad esempio, gravidanza e parto vaginale, variazioni

ormonali post-menopausali). L'incontinenza urinaria può colpire donne tra loro molto diverse, indipendentemente dall'età: una giovanissima madre subito dopo il parto, una studentessa in un'estrema situazione di sforzo o una donna pluripara in post menopausa [Hannestadt et al., 2000; Rortveit et al., 2006; Ebbesen et al., 2013].

La prevalenza dell'incontinenza urinaria da sforzo aumenta con l'aumentare dell'età ed è massima nella quinta decade [Hannestadt et al., 2000] (figura 9).

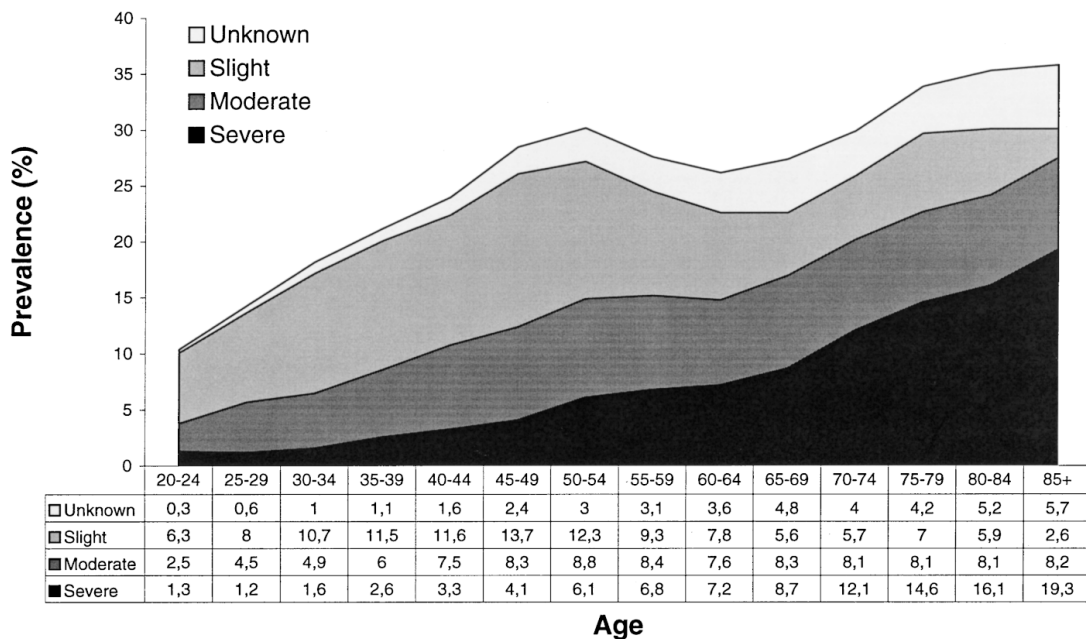


Figura 9. Prevalenza dell'incontinenza urinaria per età e gravità.

Nonostante l'incontinenza abbia negli affetti un importante impatto fisico, psichico e sociale permane frequentemente un problema misconosciuto, dal momento che solo un terzo degli individui che

presentano questa patologia si rivolge al medico. Inoltre l'incontinenza urinaria determina un elevato costo economico per il sistema sanitario .

L'incontinenza urinaria da sforzo ha un impatto significativo sulla qualità della vita di molte donne. Hampel et al. [Hampel et al., 1997; Hampel et al., 2004] riportano in una metanalisi una stima della prevalenza dell'incontinenza urinaria del 30% in donne tra i 30 e i 60 anni con approssimativamente la metà dei casi dovuta a incontinenza urinaria da sforzo.

1.4 CLASSIFICAZIONE

L'incontinenza urinaria è un sintomo che sottende patologie diverse. Le incontinenze sono state classificate in diversi tipi: l'incontinenza urinaria da sforzo indica una perdita involontaria di urine in seguito ad attività fisica di qualsiasi natura che comportino aumenti improvviso della pressione endo-addominale, come starnuti, tosse, ridere o sollevare pesi [Haylen et al., 2010; Murray e Lemack, 2010; Robinson et al., 2012]; l'incontinenza da urgenza è una perdita involontaria di urina accompagnata o immediatamente preceduta da urgenza urinaria, ovvero uno stimolo imperioso ad urinare [Haylen et

al., 2010; Murray e Lemack, 2010; Robinson et al., 2012]; l'incontinenza mista è l'associazione delle due sintomatologie urinarie sopra esposte; l'incontinenza funzionale è rappresentata da una minzione inappropriata dovuta a disabilità fisica o da problemi ideativi che impediscono di raggiungere per tempo la toilette; l'incontinenza da *overflow* è la perdita inattesa di piccole quantità di urina dovute ad una vescica sovra distesa; esiste anche una incontinenza transitoria, causata da condizioni non definitive (come ad esempio infezioni, farmaci) ed infine può esservi incontinenza da cause anatomiche, come ad esempio fistole o malformazioni. I tipi più frequentemente osservati di incontinenza sono quella da sforzo, con una prevalenza del 49%, quella mista, con una prevalenza del 30% circa, e quella da urgenza, che rappresenta il 22% dei casi (figura 10).

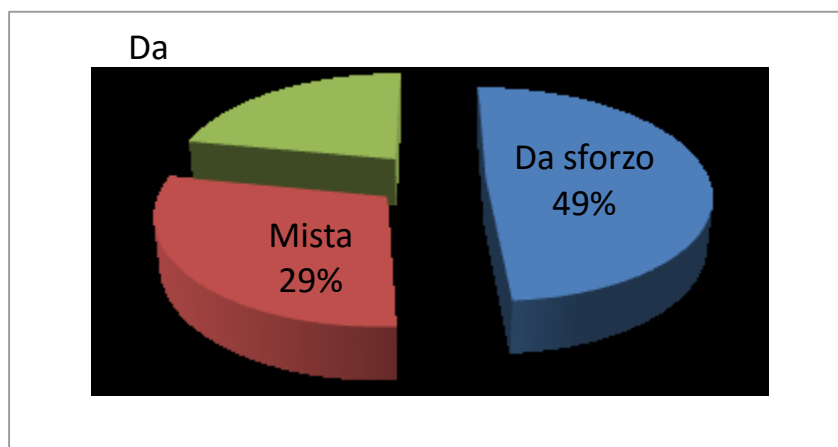


Figura 10. Tipi di incontinenza urinaria.

1.5 FATTORI DI RISCHIO

I fattori etiopatogenetici dell'incontinenza urinaria, che riflettono poi anche i fattori di rischio, sono qui di seguito riportati [Campeau et al., 2011; Cerruto et al., 2013; De Lancey, 2010; Deng, 2011; Fritel et al., 2012; Hijaz et al., 2012;]:

- Età. La prevalenza aumenta gradualmente con l'età. Il tipo di incontinenza differisce in base all'età; alcuni studi suggeriscono una più alta prevalenza di incontinenza da sforzo in donne di età inferiore ai 60 anni e di incontinenza da urgenza in donne di età più avanzata.

- Obesità. Un BMI elevato è un fattore significativo e indipendente per IUS. Teoricamente l'aumento della pressione endoaddominale che coincide con un BMI elevato determina una pressione intravesicale proporzionalmente più alta che supera la pressione di chiusura uretrale che causa incontinenza.

- Menopausa. Alcuni studi suggeriscono un aumento dell'incontinenza urinaria dopo la menopausa ma è difficile distinguere gli effetti dell'ipoestrogenismo da quelli legati all'età. Sono stati identificati recettori per gli estrogeni ad alta affinità al livello dell'uretra, del muscolo pubococcigeo e del trigono vescicale. La

carezza estrogenica postmenopausale determina riduzione dell'altezza dell'epitelio, riduzione della vascolarizzazione sottomucosa, riduzione dei recettori estrogenici sulle cellule muscolari e modificazione del collagene.

- Gravidanza e parto. La gravidanza e ancor più la multiparità sono ritenuti i principali fattori di rischio per IUS, per le alterazioni anatomofunzionali del sistema muscolofasciale e della sua innervazione dovute al trauma ostetrico, probabilmente anche sulla base della costituzione individuale dei connettivi che determina danni differenti in risposta a traumi di intensità sovrapponibile. Durante la seconda fase del travaglio di parto, la testa fetale distende e stira le strutture del pavimento pelvico. Un eccessivo stiramento può determinare la rottura delle strutture connettivali e muscolari.

- Pregressi interventi chirurgici come isterectomia, aumentano il rischio relativo di incontinenza urinaria a prescindere dall'accesso chirurgico (laparotomico o vaginale).

- Il diabete può inficiare nel tempo l'attività del muscolo fasciale sia direttamente a causa della neuropatia periferica, sia indirettamente mediante riduzione della vascolarizzazione tissutale.

- Altri fattori come lo sforzo, il fumo di sigaretta, la caffeina e l'alimentazione peggiorano ulteriormente la condizione patologica.

In generale, tutto ciò che causa traumi e denervazione dei muscoli del pavimento pelvico, causati fondamentalmente dai traumi ostetrici, ma anche correlati all'età e a fattori congeniti, dall'alterazioni del tessuto connettivo, conseguenti per la maggior parte dei casi all'avanzare dell'età e dallo stato di ipoestrogenismo, rappresentano dei fattori di rischio per incontinenza. Queste situazioni possono essere riscontrate anche in caso di patologie congenite o acquisite del connettivo e durante la gravidanza ed in fine da fattori dello stile di vita che influenzano la pressione sul pavimento pelvico, come il fumo e conseguenti malattie dell'apparato respiratorio, l'obesità, l'eccessivo esercizio fisico e fattori correlati all'attività lavorativa.

1.6 TEORIE PATOGENETICHE DELLA IUS

È noto che l'incontinenza urinaria da sforzo (IUS) nella donna è un quadro sindromico a genesi multifattoriale. Nel corso degli ultimi 40 anni sono state formulate numerose teorie per spiegare l'etiopatogenesi di questo disordine che affligge uno strato vastissimo di donne ancora

pienamente attive. Enhorning negli anni 60, seguito da De Lancey ed infine Papa Petros e Ulmsten hanno formulato teorie volte all'interpretazione degli eventi che scatenano la sindrome. Tutte queste formulazioni hanno finora seguito un "paradigma comune", che chiameremo "tradizionale" che riconduce le perdite urinarie all'alterazione delle strutture di sostegno cervico-uretrali, quindi all'iper mobilità ed infine all'incontinenza.

Secondo la teoria patogenetica della posizione uretrale per la conservazione della competenza uretrale, la prima ad essere stata formulata e sulla quale si basava la prima generazione degli interventi per la cura dell'incontinenza urinaria da sforzo (colpo sospensione), era necessario che l'uretra fosse posizionata al di sopra del pavimento pelvico in modo che la pressione trasmessa alla vescica fosse ugualmente trasmessa all'uretra, con conseguente aumento compensatorio delle pressioni uretrali (figura 11a).

Wey e De Lancey [Wey e De Lancey, 2004] hanno introdotto la teoria dell'amaca (figura 11b). Secondo questa teoria, l'uretra poggia su di uno strato di sostegno composto dalla fascia endopelvica e dalla parte vaginale anteriore. Questo supporto è stabilizzato dalle sue inserzioni

all'arco tendineo ed all'elevatore dell'ano. Secondo De Lancey, la pressione endoaddominale viene trasmessa al collo vescicale ed all'uretra

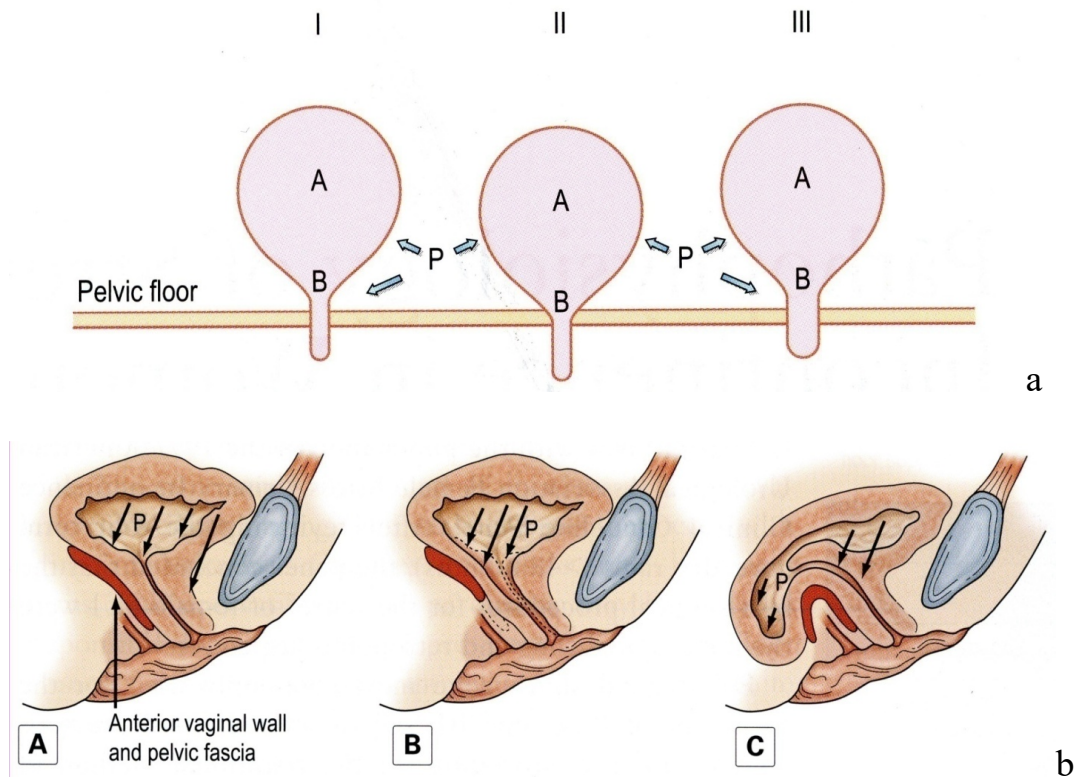


Figura 11. Teorie etiopatogenetiche dell'incontinenza urinaria da sforzo. A. Teoria della posizione uretrale. B. Teoria dell'amaca.

prossimale, chiudendo il deflusso tramite la compressione dell'uretra contro il supporto rigido della fascia pubocervicale e la parte vaginale anteriore. Alterazioni di queste strutture e la perdita di questo supporto causerebbero incontinenza urinaria da sforzo.

A metà degli anni '90 è esplosa la teoria integrale, formulata da

Ulmsten e Papa-Petros [Ulmsten e Papa-Petro, 1999]. Essa ha introdotto, basandosi sulla teoria dell'amaca, il ruolo dei muscoli, per cui l'incontinenza urinaria da sforzo sarebbe causata da un deficit meccanico delle strutture

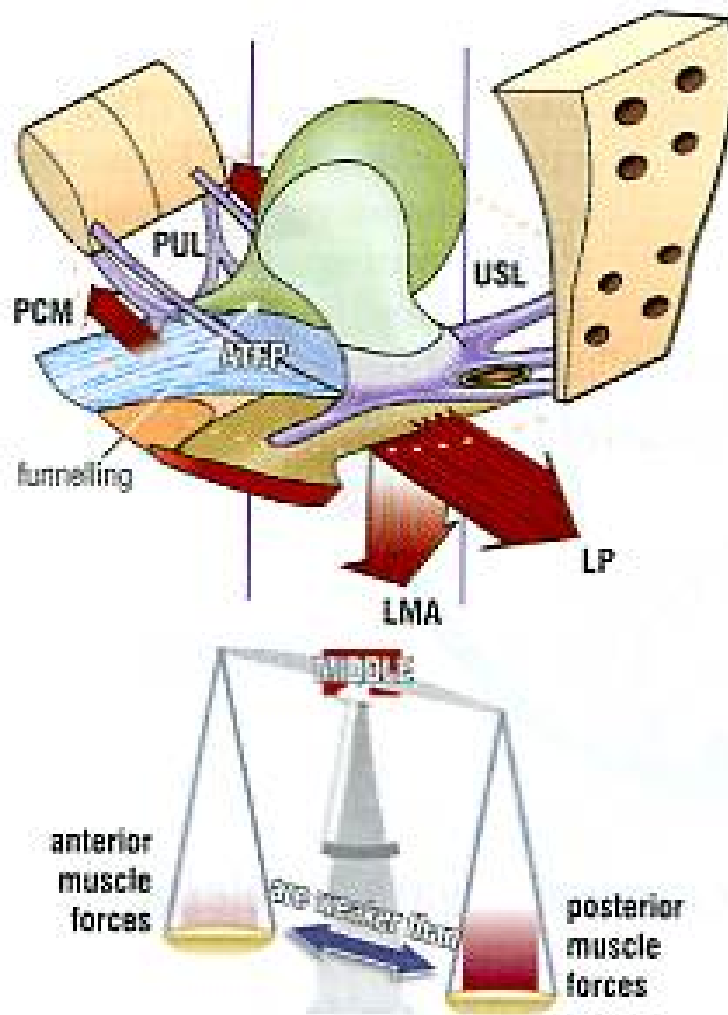


Figura 12. Teoria integrale.

connettive. La presenza di una lassità a livello del legamento pubo-uretrale può squilibrare il sistema consentendo al piatto degli elevatori di aprire il tratto urinario durante gli sforzi in modo simile a quanto avviene durante la minzione (figura 12).

La teoria integrale mirava anche a riunificare i vari tipi di incontinenza, sia da sforzo che da urgenza, in un unico modello fisiopatologico. Infatti, anche il deficit intrinseco dell'uretra può trovare una spiegazione nella teoria integrale (figura 13). Le tre forze muscolari direzionali stirano il trigono in modo che restringa il lume uretrale e riduca il ritorno venoso, in modo che il plesso vascolare si gonfi occupando il lume. Il muscolo striato a ferro di cavallo presente a livello del lume uretrale si contrae e lo sigilla. Queste componenti si inseriscono nel tessuto connettivo della vagina e del legamento pubo-uretrale.

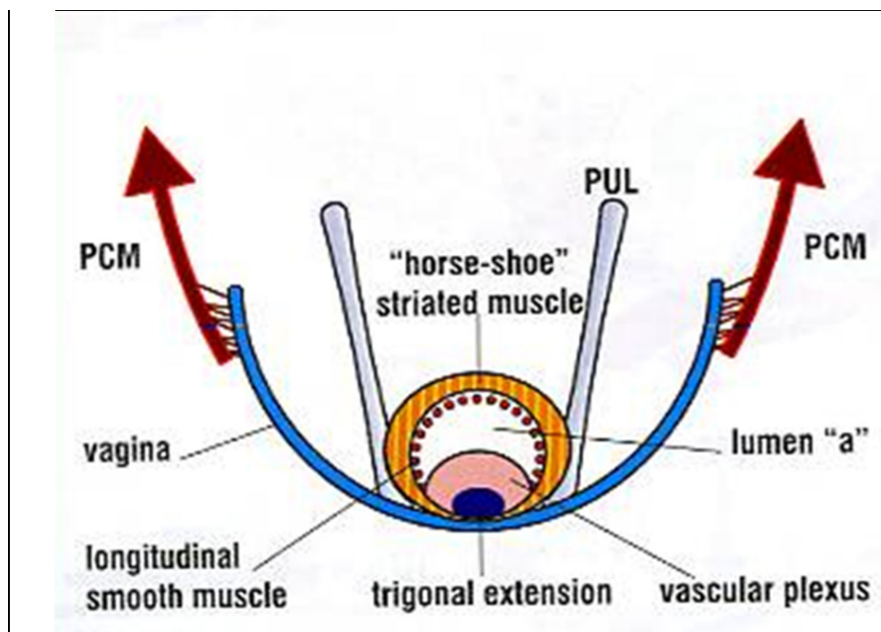


Figura 13. Teoria integrale. Insufficienza sfinterica intrinseca.

I parti e l'invecchiamento, tramite traumi e atrofia, inducono un indebolimento del tessuto connettivo del legamento pubo-uretrale, della vagina, della parete uretrale e dei plessi vascolari. Il lume uretrale perde le sue forze passive di chiusura e si dilata. Il muscolo pubo-coccigeo ed il muscolo uretrale a ferro di cavallo si inseriscono anch'essi nel tessuto connettivo. Con l'atrofizzarsi del tessuto connettivo vaginale e del legamento pubo-uretrale, questi muscoli perdono la loro forza. La combinazione della riduzione delle forze di chiusura e della dilatazione del lume riducono la pressione intra-uretrale e causano il difetto sfinteriale intrinseco.

Una lassità del tessuto connettivo dei legamenti sospensori o

della membrana vaginale può squilibrare il meccanismo di controllo neurologico periferico, così che i tensocettori si innescano prematuramente e causano le manifestazioni dell'instabilità detrusoriale, alla base della sintomatologia della sindrome da urgenza/frequenza, associata meno ad incontinenza urinaria da sforzo. La vescica si trova sopra la vagina (consideratela come il telo di un trampolino) che è sospesa al cingolo pelvico da legamenti anteriori (pubouretrale), superolaterale (arco tendineo) e posteriori (utero-sacrali) (come se fossero le molle del trampolino). Riempendosi la vescica, il muscoli di riflesso stirano la membrana vaginale. Questo consente di sostenere la pressione idrostatica esercitata dalle urine sui tensocettori.

Una lassità dei legamenti o della vagina potrebbe non consentire la trasmissione delle forze e quindi la vagina può non essere adeguatamente tesa. I tensocettori possono innescarsi per pressioni idrostatiche inferiori e la corteccia interpretare questi segnali come urgenza. La paziente quindi svuota più frequentemente la propria vescica durante il giorno (aumento della frequenza urinaria) (figura 14).

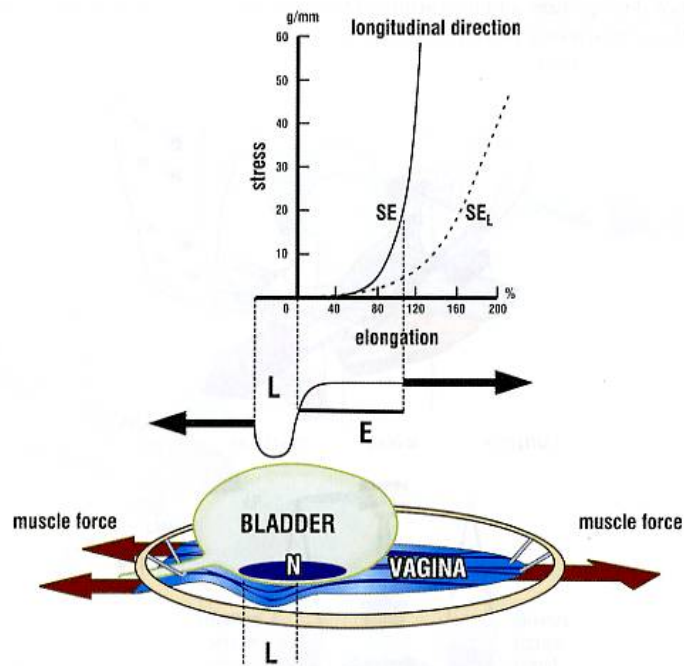


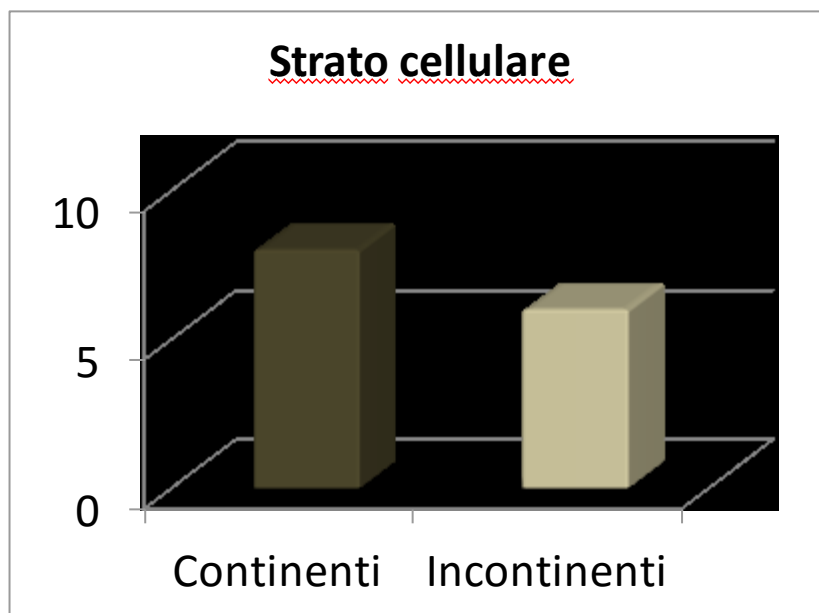
Figura 14. Teoria integrale. Incontinenza urinaria da urgenza.

Da queste ipotesi patogenetiche, si evince un ruolo fondamentale del collagene nel determinismo dell'incontinenza urinaria. In effetti, alterazioni del collagene sono stati invocati come importanti fattori etiogenetici in molte patologie, compresi il prolasso genitale e l'incontinenza urinaria. In uno studio del 1994, Falconer et al. [Falconer et al. 1994] hanno dimostrato che il contenuto di collagene in biopsie cutanee e a livello del legamento rotondo di donne affette da incontinenza urinaria era significativamente inferiore rispetto a donne sane (tabella 1).

	Cute		Legamento rotondo	
	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo A	Gruppo B
Media	30.9	17.6*	11.6	8.7*

Tabella 1. Contenuto di collagene in biopsie cutanee e del legamento rotondo in donne affette da incontinenza urinaria e controlli. Da Falconer C, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten. Decreased collagen synthesis in stress-incontinent women. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 583-6.

Inoltre, Falconer ha dimostrato che i fibroblasti in coltura di donne con incontinenza producono quantità significativamente inferiori di collagene (figura 15).



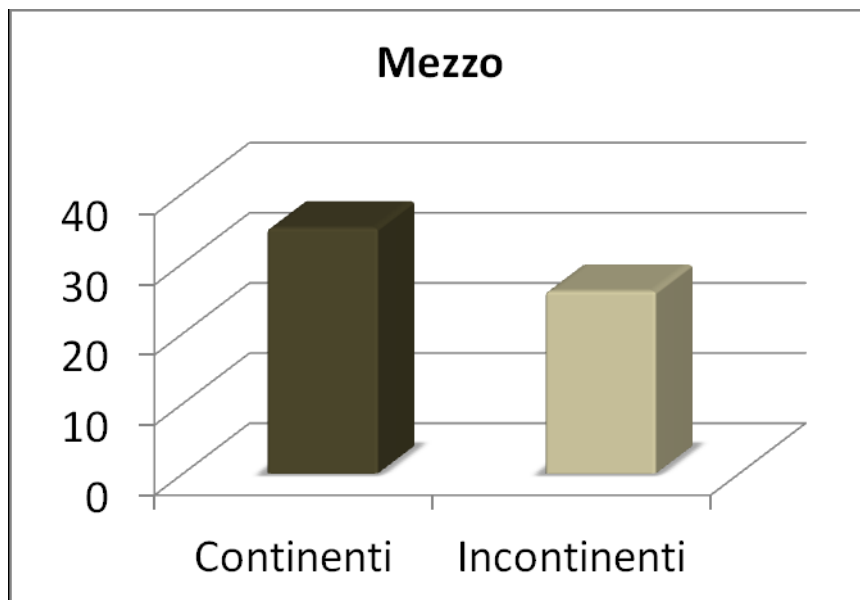


Figura 15. Secrezione di collagene da parte di fibroblasti in coltura. Da Falconer C, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten. Decreased collagen synthesis in stress-incontinent women. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 583-6.

In tutte queste teorie fisiopatologiche, il deficit sfinterico intrinseco (DSI) dell'uretra è stato considerato un fattore associato e classificato da Blaivas [Blaivas, 1999] e, successivamente, da McGuire, come una forma di incontinenza da sforzo disgiunta da quella paradigmatica, magari associata, prevalente in un limitato numero di pazienti generalmente di età avanzata. Sulla base di un "nuovo paradigma" invece, la responsabilità dei fattori patogenetici nella IUS è stata ribaltata. Secondo questa teoria sarebbe il DSI la vera causa della IUS e gli studi urodinamici dimostrano che tale alterazione è in misura variabile presente in tutte le donne che ne sono affette (Figura 16).

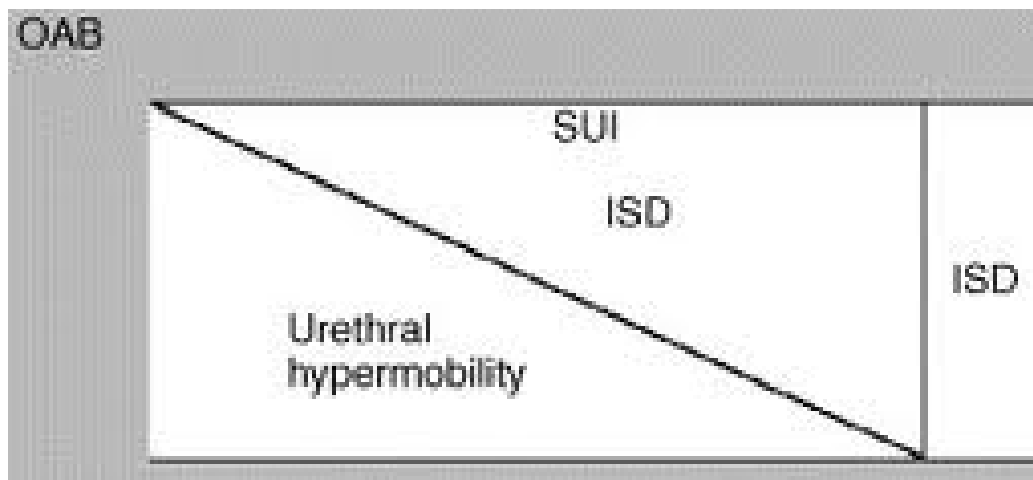


Figura 16. Teoria integrata dell'incontinenza urinaria da sforzo.

L'ipermobilità cervico-uretrale sarebbe invece un fattore associato che può coesistere ma non è la vera causa di IUS. In favore di questa ipotesi deporrebbero il meccanismo d'azione di alcuni nuovi farmaci sintomatici per l'incontinenza femminile che agiscono sul tono muscolare dello sfintere ed il fatto, già noto da tempo, che molte donne affette da IUS possono non avere ipermobilità cervico-uretrale e che altre con ipermobilità evidente possono non soffrire di incontinenza.

1.7 DIAGNOSI

Veniamo ora al workup diagnostico della paziente incontinente (tabella 2). E'importante sottolineare subito che non esiste un solo esame diagnostico che consenta di porre diagnosi definitiva del tipo di incontinenza e del difetto specifico. E'necessario invece un attento e

completo workup diagnostico che consenta di definire il tipo di incontinenza ed effettuare una diagnosi differenziale. Ora mostrerò le varie componenti del procedimento diagnostico che abbiamo a disposizione ed alla fine una proposta di iter diagnostico semplificato seguendo la teoria integrale.

Gli esami per la valutazione diagnostica della paziente incontinente sono la raccolta dell'anamnesi, l'analisi del diario minzionale, l'esame obiettivo con le sue componenti, l'urodinamica e la diagnostica per immagini, che negli ultimi anni è quasi interamente rappresentata dall'ecografia transperineale.

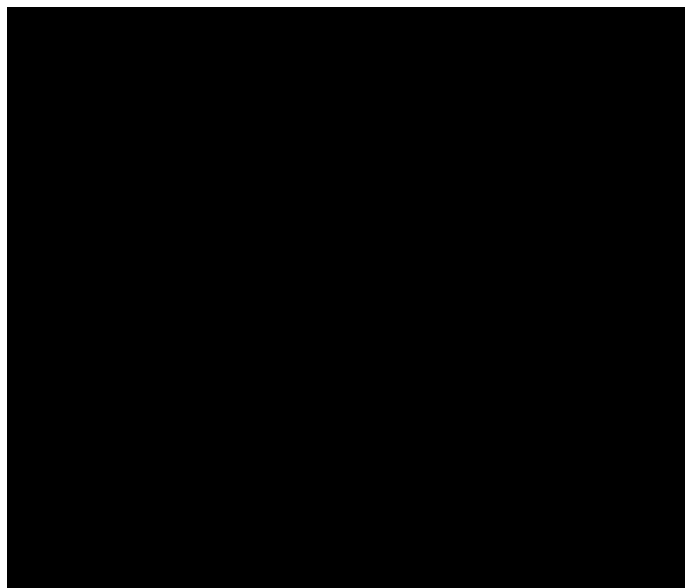


Tabella 2. Work-up diagnostico per le pazienti affette da incontinenza da urgenza.

1.7.1 Anamnesi

Per quanto riguarda l'anamnesi, noi ci avvaliamo di un questionario che deve compilare la paziente per evitare di "direzionare" le risposte, sul quale sono riportati i sintomi più frequenti delle disfunzioni pelviche.

1.7.2 Diario minzionale

Il diario minzionale consiste nella registrazione settimanale degli episodi di incontinenza e dei volumi urinati (identificazione di nicturia, aumentata frequenza urinaria e numero di episodi di incontinenza), associati eventualmente allo studio dei liquidi introdotti. Le informazioni ricavate dal diario minzionale consentono di valutare l'accuratezza delle risposte fornite dalla paziente sul questionario. In particolare, consente di escludere un introito eccessivo di liquidi come causa di frequenza urinaria aumentata. Un limite importante del diario minzionale è che non consente di diagnosticare il tipo di incontinenza, per cui non va usato direttamente nel processo decisionale diagnostico.

1.7.3 Esame obiettivo

L'esame fisico consente di: valutare la presenza di masse a livello della parete vaginale anteriore che possono comprimere la vescica e

causare incontinenza ab estrinseco, di sospettare la presenza di fistole (raccolta di grosse quantità di urina in vagina), di effettuare la stadiazione POP-Q per valutare il supporto vaginale e di identificare le strutture pelviche danneggiate.

Alcuni autori sostengono di dover ripetere l'esame anche in stazione eretta, perché alcune alterazioni possono non riscontrarsi in posizione litotomica. Questa necessità è però messa in dubbio da altri. Siccome l'esecuzione anche in stazione eretta dell'esame non comporta alcun problema, l'opportunità di effettuarlo può essere lasciata a discrezione dell'operatore.

Durante l'esame obiettivo è importante svolgere anche un esame neurologico di base per escludere patologie come il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, le vasculopatie cerebrali e le neoplasie. Ispezionare e palpare l'addome inferiore per escludere la presenza di tumefazioni, per valutare la contrattilità volontaria, il tono dello sfintere anale e la presenza di stasi fecale.

Per quanto riguarda l'esame obiettivo genitale si procede in questo modo: si ispeziona l'addome ed il perineo, si invita la paziente ad eseguire la manovra di Valsalva ed a tossire per evidenziare prolassi

e perdite di urina sotto sforzo. In questo caso è possibile osservare un cistocele da difetto fasciale centrale (la superficie è liscia) o da difetto paravaginale (la mucosa risulta rugosa). Si inserisce una valva di Sims (o uno speculum disarticolato) per abbassare alternativamente la parete vaginale anteriore e posteriore per meglio evidenziare eventuali prolassi. In questo caso si può evidenziare anche un rettocele. Si effettua quindi l'esame digitale vaginale che ci consente di valutare la presenza di masse uterine che possono eventualmente comprimere la vescica e di completare la stadiazione dei prolassi con la classificazione POP-Q.

Per quanto riguarda l'incontinenza urinaria in particolare, è importante testare tre strutture, il legamento uretrale esterno, il legamento pubo-uretrale e l'amaca vaginale. Un meato uretrale esterno aperto segnala una lassità del legamento uretrale esterno, in particolare se è presente eversione della mucosa esterna. La valutazione di un danno ai legamenti pubo-uretrali consta di due fasi. La prima è lo stress test, durante il quale si deve dimostrare che la paziente perde urine durante lo sforzo, la seconda è dimostrare l'arresto della perdita sotto sforzo posizionando un dito o una pinza lateralmente a livello della medio uretra. Una lassità dell'amaca vaginale è evidente all'ispezione,

ma può essere confermata pinzando unilateralmente una plica di mucosa vaginale e dimostrando una riduzione della perdita di urine durante lo sforzo. Infine si esegue un q-tip test, inserendo un tampone in uretra a livello della giunzione vescicale ed invitando la paziente a tossire. Se l'angolo tra la posizione del tampone sotto sforzo e quello a riposo è maggiore di 30°, si deve ipotizzare un'iper mobilità uretrale, come avviene in questo caso.

La valutazione del residuo post-minzionale dovrebbe essere effettuato subito dopo che la paziente ha urinato per escludere la presenza di *overflow incontinence*. E' stato suggerito che il residuo post-minzionale può essere rilevato con la palpazione bimanuale, ma la sensibilità è solo del 14% quando si vuole rilevare un residuo di meno di 50 ml. Tecniche più accurate sono la cateterizzazione o l'ecografia. Si considera normale un residuo inferiore a 50 e patologico superiore a 200 ml. Un test patologico deve essere ripetuto perché l'affidabilità di una singola determinazione è scarsa.

Il pad test è un mezzo semplice ed efficace per valutare la gravità dell'incontinenza. Si fanno indossare assorbenti per 24 ore e li si fanno conservare. Alla fine delle 24 ore si pesano gli assorbenti. Una grossa

perdita di urine nelle 24 ore suggerisce la presenza di instabilità detrusoriale, a meno che l'incontinenza da sforzo non sia grave. Ultimamente, data la difficoltà di valutare le perdite in 24 ore, si ricorre ad un test molto più ridotto, facendo svolgere determinate attività fisiche alla paziente (camminare, saltellare IUS talloni, tossire, lavarsi le mani, ecc.) per un periodo di un'ora iniziando con un riempimento vescicale noto (circa 250 cc.).

1.7.4 Urodinamica

L'urodinamica fornisce informazioni cliniche pratiche e può essere utilizzata per delineare la fisiopatologia della disfunzione urinaria. Esistono diversi test urodinamici, ma la maggior parte possono essere classificati in mezzi per la valutazione del riempimento vescicale, della resistenza uretrale e della minzione. Gli studi urodinamici devono comprendere la misurazione dei seguenti parametri fondamentali:

- Pressione endovesicale, misurata all'interno della vescica.
- Pressione addominale, misura la pressione nei tessuti o strutture intorno alla vescica e viene in genere valutata a livello del retto o della vagina. Esprime la pressione che viene esercitata dagli organi addominali sulla vescica.

– Pressione detrusoriale: esprime la componente della pressione endovescicale che viene esercitata dal tono/contrazione del muscolo detrusore e si ottiene sottraendo alla pressione endovescicale la pressione endoaddominale (negli apparecchi di urodinamica viene eseguita in tempo reale dalla macchina).

Le componenti principali dell'esame urodinamico sono la cistomanometria, l'uroflussometria ed il profilo pressorio uretrale. La cistomanometria consiste nella valutazione del riempimento vescicale ed in genere viene effettuata per determinare se vi è attività detrusoriale incontrollata durante la fase di riempimento vescicale. La cistomanometria consente anche di ottenere informazioni sul rapporto pressione-riempimento vescicale per valutare la compliance vescicale. Una vescica normale ha la capacità di adattamento durante il riempimento e può conservare una pressione interna bassa, costante indipendentemente dal volume. Il principio di base della cistometria consiste nel connettere un manometro al lume vescicale. Viene installato in vescica un mezzo di riempimento (soluzione fisiologica) e durante il riempimento viene misurata la pressione intravesicale in rapporto al volume. Una donna con vescica normale rileva una prima

sensazione di riempimento ad un volume di circa 150 ml, un primo sintomo minzionale a 200-300 ml ed un sintomo impellente tra 400-550 ml. Durante il riempimento si verifica di solito un iniziale incremento pressorio tra 2 e 8 cm H₂O. L'aumento pressorio medio è di circa 6 cm H₂O e non supera mai i 15 cm H₂O.

Nella vita quotidiana gli individui inibiscono volontariamente l'attività contrattile del detrusore, finché il soggetto non raggiunge la sede per urinare. Negli studi cistometrici, quando il paziente riferisce il desiderio di mingere, generalmente viene concesso lo svuotamento vescicale da parte dell'urodinamista. Questo momento viene chiaramente indicato sul tracciato cistometrico e tutte le attività detrusoriali registrate in precedenza vengono definite come "attività detrusoriali involontarie" ascrivibili all'iperattività detrusoriale caratterizzata da contrazioni involontarie del detrusore durante la distensione della vescica.

Valutazione della funzione uretrale durante la cistometria di riempimento.

- Misurazioni della pressione uretrale:
- Pressione uretrale, viene definita dalla pressione necessaria per

aprire un'uretra chiusa.

L'uroflussometria consente di ottenere informazioni sul flusso urinario e sulla contrattilità detrusoriale. Da uno studio flussimetrico si possono ottenere i seguenti dati: flusso (Q) pari al volume di urine (in ml) emesse al secondo; flusso massimo (Q max); tempo totale in flusso (Q time); volume totale eliminato; flusso medio, volume del residuo urinario post minzionale. Il profilo pressorio uretrale registra in continuo la pressione endouretrale e consente di valutare la pressione uretrale massima, che è massima pressione misurata, la pressione massima di chiusura uretrale, che è la differenza tra la pressione massima uretrale e la pressione endovescicale, e la lunghezza funzionale dell'uretra, definita come la lunghezza per la quale la pressione uretrale supera quella vescicale. E' possibile inoltre valutare il cosiddetto "leak point pressure", ovvero l'aumento di pressione necessario per causare una perdita. Parametri osservabili con l'uroflussimetria sono:

- Profilo pressorio di chiusura dell'uretra, si ottiene sottraendo alla pressione uretrale la pressione endovescicale.

- Pressione uretrale massima, è la massima pressione endouretrale misurata sulla curva del profilo uretrale.

- Pressione di chiusura massima uretrale, è la massima differenza tra pressione uretrale e pressione endovescicale.

- Lunghezza del profilo funzionale dell'uretra, esprime la lunghezza dell'uretra lungo la quale la pressione endouretrale supera la pressione endovescicale nelle donne.

La valutazione urodinamica ambulatoriale obiettiva le cause che sottendono ai sintomi riferiti dalla paziente. La massima pressione di chiusura uretrale e il Valsalva leak point pressure verificano urodinamicamente rispettivamente la massima pressione di chiusura uretrale per differenziare un'uretra incompetente (> 20 cm H₂O) da un'uretra insufficiente (< 20 cm H₂O) e la pressione endovescicale alla quale si osserva perdita di urine durante la manovra di Valsalva. Con questa metodica il cut off tra le due patologie è convenzionalmente assegnato a 60 cm H₂O.

1.7.5 Indagini di laboratorio

Considerando che tra i sintomi delle infezioni urinarie vi è incontinenza urinaria e che queste sono facilmente trattabili, è sempre buona norma far effettuare alla paziente un esame delle urine ed urinocoltura con antibiogramma come prima indagine

1.7.6 Funzionalità della muscolatura del pavimento pelvico

La funzionalità della muscolatura pelvica viene valutata soggettivamente sulla base del tono muscolare a riposo e sotto sforzo e può essere quantificata utilizzando l'Oxford grading scale da 1 a 5 [Bø e Finckenhagen, 2001]. La contrazione dei muscoli pelvici può essere quantificata con la semplice ispezione, oppure con palpazione o elettromiografia. L'elettromiografia studia i potenziali elettrici generati dalla depolarizzazione della muscolatura striata del perineo mettendo in evidenza eventuali anomalie neurologiche periferiche. Viene utilizzata per valutare la funzionalità del pavimento pelvico e consente di diagnosticare dissinergia detrusore-sfinteri. Si valuta la forza di contrazione, la durata, la mobilità del piano pelvico e la ripetibilità della contrazione.

1.7.7 Cistouretrografia

Consiste nella visualizzazione radiologica dell'uretra, della vescica e del pavimento pelvico. Come mezzo di contrasto si usa generalmente una soluzione radiopaca contenente un composto organico di iodio o una soluzione al 10/20% di ioduro di sodio. La scelta del mezzo di contrasto appropriato è molto importante perché alcuni

prodotti possono irritare la vescica inducendo spasmo vescicale o uretrale o perdita involontaria di urina.

1.7.8 Risonanza magnetica

Consente uno studio dettagliato dell'anatomia del pavimento pelvico e delle strutture critiche per il mantenimento della continenza. Gli studi di *imaging* non sono raccomandati di routine. Sono indicate quando viene sospettata una patologia del tratto urinario superiore. Specifiche indicazioni sono la vescica neurogena, prolasso degli organi pelvici di alto grado, bassa *compliance* della vescica o elevato volume minzionale residuo.

1.8 STADIAZIONE DELLA IUS

Il sintomo di incontinenza si può presentare con frequenza e gravità differenti; da qui nasce il bisogno di una vera e propria stadiazione. Le varie metodiche tendono a rendere valutabile e ripetibile la determinazione della gravità della perdita. Il criterio di oggettivazione più semplice è la visione diretta della fuga di urina dal meato uretrale esterno contemporaneamente al colpo di tosse (classificazione secondo Ferrari e Frigerio)

1.8.1 Misure soggettive non validate

Il diario minzionale è il metodo più semplice utilizzato per quantificare la perdita di urine. Per ovvie ragioni può essere un metodo soggettivo e impreciso. Nella pratica clinica e per la ricerca viene raccomandato il diario minzionale di 7 giorni in quanto permette di valutare in maniera affidabile la frequenza e di stimare la quantità della perdita di urine.

Lo *Stamey's incontinence scoring system* è basato sulla storia dell'incontinenza della singola paziente ed è simile alla classificazione di Ingelman-Sundberg usata precedentemente. Questo sistema di punteggio non è stato validato ma è semplice ed è stato usato frequentemente nella ricerca per valutare gli outcome.

1.8.2 Misure soggettive validate

Esistono tutta una serie di questionari che consentono di valutare ed oggettivizzare il sintomo in continenza L'*Urogenital Distress Inventory* (UDI) [Artibani et al., 2006] per le donne è un questionario utilizzato per valutare la gravità della malattia. Una forma convalidata breve si correla bene con la forma estesa ed è anche disponibile per l'uso nella pratica.

Il Severity Index for Urinary Incontinence in Women è un indice di gravità semplice per l'incontinenza urinaria nelle donne [Khandelwal e Kistler, 2013]. Esso può essere usato per valutare inizialmente un paziente e per monitorare la risposta agli interventi. Il valore di indice ottenuto moltiplicando le quantità totali dei due parametri è ulteriormente caratterizzato in un indice di gravità di tre o quattro livelli. Il range di punteggio va quindi da un punteggio minimo di 0 ad un punteggio massimo di 8 (o 12 per il quarto livello). Più alto è il punteggio, più grave è l' incontinenza urinaria.

Il Leakage Index per donne con incontinenza urinaria da sforzo è una scala a cinque punti che contiene 13 tipi di sforzi. L'indice di dispersione è riproducibile, ma un limite è il suo impiego solo in donne con incontinenza da sforzo.

In Italia è stato proposto un criterio clinico anamnestico, lo score di Monza, che integra i dati puramente anamnestici con elementi obiettivabili, verificabili attraverso un diario minzionale.

I punteggi ottenuti nelle tre colonne vanno moltiplicati così da ottenere un totale variabile tra 1 e 8. Basso score: 1-2; medio score: 3-4; alto score: 8.

Esistono numerosissimi altri strumenti, sia per quantificare il sintomo che per valutarne la gravità. Tra i più utilizzati e validati in lingua italiana troviamo l'ICIQ-SF (*International Conference on Incontinence Questionnaire–Short Form*), l'I-QOL (*Incontinence Quality of Life*), il PISQ-12 (*Pelvic Impact on Sexuality Questionnaire-12*), il PGI-S (*Patients' Global Index of Severity*) ed il PGI-I (*Patients' Global Index of Improvement*).

1.9 TRATTAMENTO

La terapia dell'incontinenza urinaria prevede 3 possibili trattamenti: riabilitativo, farmacologico e chirurgico.

Il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo consiste in una vasta gamma di opzioni, dalle terapie conservative, come i cambiamenti dello stile di vita, i farmaci, gli esercizi per i muscoli del pavimento pelvico, l'elettrostimolazione ed il bio-feedback, alle procedure minimamente invasive, *bulking agents*, *slings* sottouretrali e, ultimo ma non meno importante, il trattamento chirurgico tradizionale invasivo, oggi quasi del tutto riservato a casi ricorrenti e particolarmente complessi.

1.9.1 Trattamenti non chirurgici

I trattamenti non-chirurgici includono cambiamenti dello stile di vita, riabilitazione dei muscoli del pavimento pelvico (PFMT), elettrostimolazione, biofeedback e farmaci.

L'efficacia degli interventi per l'UI viene in genere misurata in base alla riduzione della frequenza degli episodi di incontinenza e dalla quantità di urina nei tamponi assorbenti, anche se gli obiettivi del trattamento valutati da donne con UI non sono chiaramente definiti.

Le strategie di trattamento per l'incontinenza urinaria da sforzo si basano sul concetto che la mobilità uretrale è il fattore causale predominante e la funzionalità dello sfintere è un fattore secondario. Recenti scoperte indicano che la pressione di chiusura uretrale massima e non il supporto uretrale è il fattore più fortemente associato con l'incontinenza da sforzo. Questo concetto implica che il miglioramento della funzione uretrale può avere successo terapeutico maggiore rispetto al sostegno dell'uretra.

Nel trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo la fisioterapia è la terapia di prima linea, e se fallisce, le *sling* sottouretrali sono il gold standard nella chirurgia dell'incontinenza urinaria.

1.9.1.1 Terapia fisica-riabilitativa

La terapia riabilitativa prevede esercizi specifici associati ad elettrostimolazione che mirano a rinforzare la muscolatura del pavimento pelvico e lo sfintere urinario [Fowler, 2011; Greer et al., 2012; Hay-Smith et al., 2011; Hersh e Salzman, 2013]. Risulta utile nelle forme di incontinenza da sforzo da deficit sfinterico intrinseco o nelle forme di prolasso lieve che si giova di una tonificazione dei muscoli pelvici. I risultati a lungo termine sono soddisfacenti anche se necessitano di periodici ritrattamenti.

La riabilitazione dei muscoli del pavimento pelvico (PFMT) o la riabilitazione della vescica riducono la gravità dell'incontinenza da urgenza, da sforzo e mista e promuovono la continenza nei pazienti con incontinenza da sforzo e incontinenza mista, con basso rischio di effetti avversi.

Il primo protocollo clinico di tipo fisioterapico proposto per la terapia della incontinenza urinaria fu descritto da Kegel nel 1948. Il razionale terapeutico e' dovuto alla contrazione rapida, in risposta ai colpi di tosse ed agli sforzi della muscolatura del piano muscolare perineale che, stringendo a forcilla l'uretra ne previene le perdite

involontarie di urina. Un adeguato training muscolare perineale contribuisce a mantenere l'idoneo tono muscolare in grado di supportare l'uretra in modo efficace ad ogni variazione brusca delle pressioni addominali. Un idoneo tono muscolare perineale e' in grado di indurre una inibizione riflessa vescicale contribuendo a controllare anche i sintomi di urgenza minzionale. Come ogni muscolo esiste un tempo minimo per ottenere la sua ipertrofia. Nel caso della fisioterapia perineale sono necessarie almeno 8 settimane prima di riuscire ad ottenere il massimo del tono muscolare possibile. Condizione necessaria e prioritaria alla fisioterapia perineale e' il corretto movimento muscolare che deve essere insegnato prima di istruire la paziente agli esercizi di fisioterapia. Un eccessivo ed irrazionale abuso degli esercizi muscolari può portare ad affaticamento muscolare con il conseguente sintomo di peggiorare l'incontinenza dopo un suo transitorio miglioramento. L'indice di guarigione al termine delle 8 settimane di fisioterapia e' del 75%, con la necessità di continuare gli esercizi muscolari per mantenere l'efficacia clinica così ottenuta. La fisioterapia può ottenere una migliore percezione della contrazione volontaria perineale da fare anche in aggiunta a metodiche di condizionamento

fisico, come i coni vaginali e il biofeedback costituito dall'ausilio di metodi sonori, luminosi e verbali per cercare di indurre la migliore contrazione possibile da parte della paziente durante il controllo clinico in presenza del fisioterapista. Indurre la contrazione perineale mediante stimoli di corrente a basso voltaggio può aiutare nel far comprendere meglio la paziente di quale muscoli utilizzare durante la fisioterapia.

1.9.1.2 Terapia farmacologica

Considerati gli effetti dell'ipoestrogenismo sul collagene e delle azioni degli estrogeni sulla continenza urinaria, è naturale ipotizzare un ruolo della terapia sostitutiva estrogenica nella terapia dell'incontinenza urinaria. A questo scopo sono stati utilizzati molti tipi di estrogeno e tutte le vie di somministrazione disponibili per questa terapia.

Nonostante vi siano dati discordanti, una recente metanalisi della Cochrane Library [Cody et al., 2012] ha concluso che il trattamento estrogenico può migliorare o curare l'incontinenza, in particolare quella da urgenza. Cionondimeno, l'associazione estro-progestinica sembra ridurre le possibilità di cura o di miglioramento.

La duloxetina è l'unico farmaco in commercio per il trattamento farmacologico dell'incontinenza urinaria da sforzo [Knadler et al., 2011;

Smith e Wein, 2011]. E' un farmaco inibitore del *re-uptake* della serotonina e della noradrenalina e agisce a livello della neurotrasmissione allo sfintere uretrale. Si somministra alla dose di 40 mg due volte al dì. Numerosi studi hanno dimostrato la sua efficacia, ma è gravato da frequenti effetti collaterali, quali nausea, secchezza delle fauci, astenia, insonnia, stipsi e cefalea, che spesso inducono le pazienti a sospendere il trattamento.

Recentemente, Latthe e coll. [Latthe et al., 2008] hanno effettuato una meta-analisi mettendo a confronto le terapie non chirurgiche per l'incontinenza urinaria da sforzo. Questi autori hanno riscontrato un'efficacia significativa solo per la riabilitazione del pavimento pelvico, anche sotto forma di coni vaginali, mentre né biofeedback, né terapia estrogenica né la duloxetina sembrano essere sufficientemente efficaci.

Tra le ultime procedure minimamente invasive riportate in letteratura c'è l'iniezione di cellule staminali autologhe intra e perisfinterica (mioblasti e/o fibroblasti maturi moltiplicate in laboratorio da campioni bioptici prelevati dai muscoli pettorali). Questo metodo si è dimostrato chiaramente superiore all'iniezione di collagene, non essendo associato ad effetti collaterali, con minima morbilità, ridotto

tempo medio di ospedalizzazione e anche se è ancora in fase sperimentale, si distingue come una procedura promettente nel prossimo futuro [Ho e Bathia, 2012].

1.9.2 Terapia chirurgica

I trattamenti chirurgici che si sono susseguiti nel corso degli anni rispecchiano le teorie patogenetiche che sono state via via proposte. I tipi di interventi proposti per la terapia dell'incontinenza urinaria da sforzo sono centinaia, per cui qui riportiamo solo quelli considerati come gold standard in base alle teorie patogenetiche. La cistopessi secondo Kelly mira ad elevare e supportare il collo vescicale grazie ad un ripiegamento della fascia vaginale, al diaframma urogenitale ed ai legamenti pubo-uretrali. Ciò riduce l'inclinazione dell'asse uretrale e crea un angolo uretro-vescicale posteriore di circa 90°.

Ma il *gold standard* per il trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria da sforzo per molti anni sono stati gli interventi di colposospensione, di cui quello maggiormente diffuso è la procedura di Burch, nel quale i punti vengono posizionati tra il tessuto vaginale periuretrale ed il legamento di Cooper (figura 17a) [Jenkins e Liu, 2007], e quello di Marshall-Marchetti-Kranz, nel quale la vagina

viene sospesa al periostio del pube, centralmente (figura 17b) [Mainprize e Drutz, 1988].

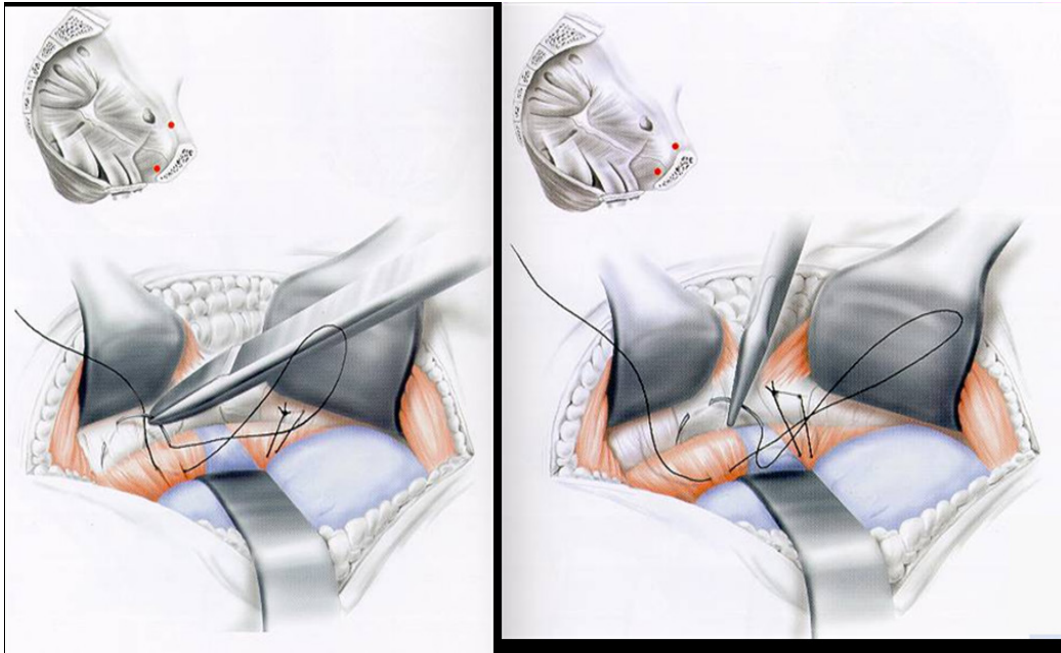


Figura 17. Tecniche di colpo sospensione. A. Tecnica di Burch. B. Tecnica di Marshall-Marchetti-Krantz

A causa di numerosi casi di osteomielite, l'approccio di Marshall-Marchetti-Krantz è stata quasi del tutto abbandonata [Lentz, 1995]. La tecnica di Burch, introdotta per la prima volta nel 1961, ha mantenuto sin da allora un'efficacia ottimale fino ai giorni nostri, tanto da essere assunta a paragone di ogni altra procedura nata per contrapporsi alla sua naturale invasività. Viene indifferentemente utilizzata per la cura della incontinenza urinaria da sforzo sia come primo intervento che nel caso

di recidive con un'efficacia dell'85% a 2 anni. Lo scopo di questa metodica è quello di supportare, stabilizzandola, l'uretra. Ciò è possibile posizionando due punti di sutura per lato, in prossimità della parete vaginale, uno lateralmente all'uretra, l'altro lateralmente al collo vescicale, per ancorandoli poi al legamento di Cooper (Figura 18). L'uretropessi retropubica secondo Burch stabilizza quindi la giunzione uretrovesicale e impedisce la sua discesa durante lo sforzo (valutabile mediante un Q-tip test postchirurgico).

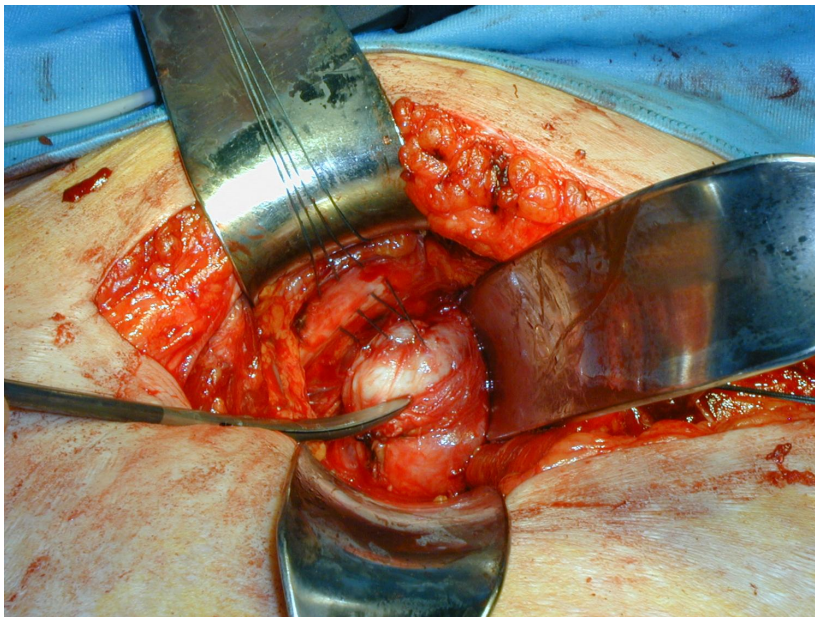


Figura 18. Colposospensione secondo Burch.

L'intervento di Burch è risultato più efficace rispetto ad altre procedure come quella secondo Pereyra o la colporrafia anteriore per la stabilizzazione della base della vescica e ha portato in un tasso di

guarigione significativamente migliore nelle donne con incontinenza urinaria da sforzo primaria e prolasso pelvico [Novara et al., 2010].

Efficace, ma invasivo con degenza non minore di una settimana, più doloroso degli interventi mininvasivi e con una certa propensione allo sviluppo di raccolte ematiche post-chirurgiche nello spazio del Retzius. Non garantisce dalle recidive della incontinenza e/o prolasso che raggiunge il 60% dei casi a 5 anni dall'intervento.

La cura dell'incontinenza in seguito alla colposospensione secondo Burch è tempo dipendente , con una riduzione da 10 a 12 anni quando viene raggiunto un plateau del 69%. Fattori che influenzano negativamente il tasso di cura sono precedenti interventi chirurgici sul collo vescicale, un peso pre-operatorio maggiore di 80 kg, perdita di sangue intraoperatoria di più di 1000 ml e lo sviluppo di instabilità del detrusore post-operatoria. Le complicanze post-operatorie includono instabilità detrusoriale de novo (14,7%), difficoltà minzionale a lungo termine (22%) e infezioni ricorrenti del tratto urinario (4,6%) [Lapitan et al., 2012].

Questo tipo di intervento è stato praticato per molti anni e grazie a ciò abbiamo molti dati, che sono stati sintetizzati da una metanalisi della

Cochrane Library nella quale si conclude che la colposospensione retropubica è efficace per il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo con tassi di guarigione a 5 anni del 70% [Lapitan et al., 2012]. Svantaggio di questa tecnica sono una frequenza non trascurabile di urgenza e di cistocele de novo e naturalmente tempi operatori, di ricovero e di ritorno alle attività quotidiane prolungati.

Con l'avvento della teoria dell'amaca [De Lancey, 2010; Papa Petros e Ulmsten, 1993], è stato introdotto l'intervento di applicazione di una benderella sottouretrale senza tensione fatta passare per via retropubica, la cosiddetta tension-free vaginal tape (figura 19) [Ulmsten et al., 1996].



Figura 19. TVT retropubica

Questo dispositivo funziona come sostegno non traumatico dell'uretra media, andando a sostituire il supporto uretrale danneggiato o atrofico. Mentre a riposo non è teso, durante gli sforzi permette una efficace chiusura uretrale. Questo tipo di intervento si è dimostrato notevolmente efficace, con tassi di cura a lungo termine superiori al 90% (Figura 20) [Nilsson et al., 2013].

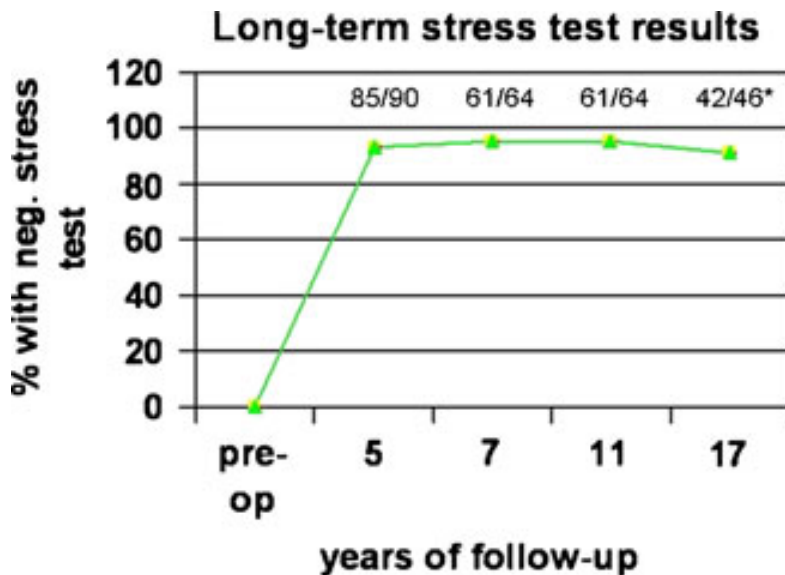


Figura 20. Tassi di cura oggettiva della TVT retropubica a 17 anni. Da Nilsson CG, Palva K, Aarnio R, Morcos E, Falconer C. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J 2013.

A parità di efficacia rispetto alla colposospensione retropubica, la TVT ha però tempi operatori, di ricovero e di ritorno alle attività quotidiane significativamente inferiori (figura 21) [Ogah et al., 2009].

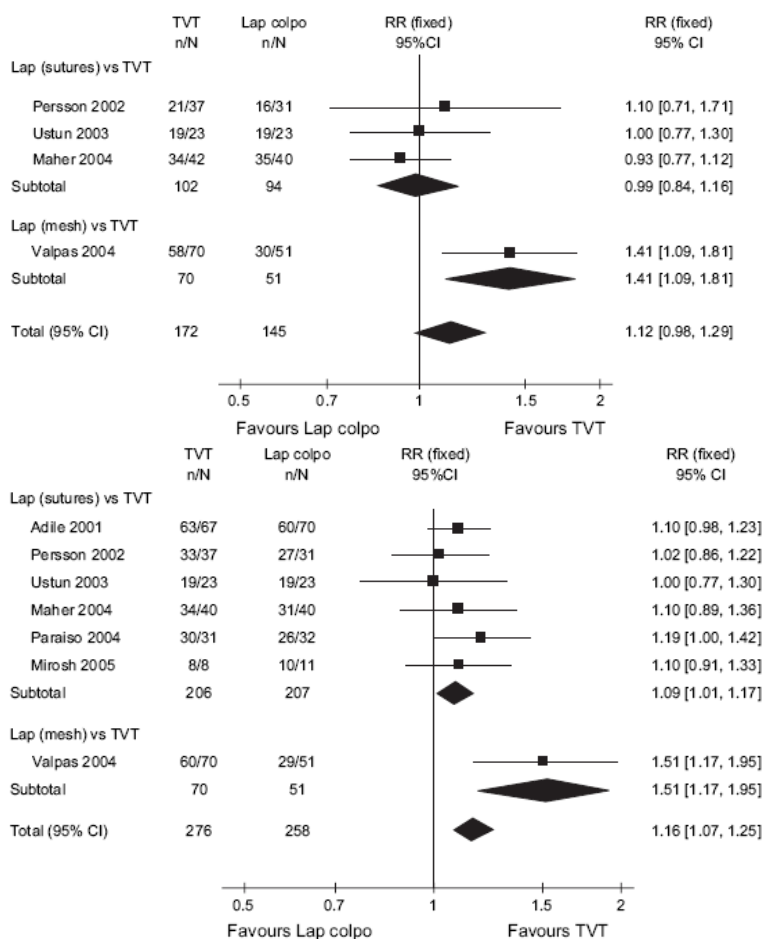


Figura 21. Confronto tra TVT e colposospensione sec. Burch.

Per quanto riguarda le complicanze, i dati sono contrastanti, con alcuni studi che mostrano una superiorità della TVT ed altre una sovrapposizione di risultati.

Nonostante ciò, anche la TVT ha numerosi rischi intraoperatori, di cui i più gravi sono le lesioni vascolari e gli ematomi, mentre i più frequenti, seppur meno gravi, sono le perforazioni vescicali. Per questo motivo, prima Delorme [Delorme, 2001] e poi De Leval [de Leval,

2003], hanno modificato la tecnica, utilizzando come via per il passaggio della *sling* il forame otturatorio, il primo con una direzione dall'esterno verso l'interno, l'altro dall'interno verso l'esterno. Questa tecnica si è dimostrata efficace quanto la TVT retro pubica, ma con minori rischi di complicanze (figura 22) [Novara et al., 2010].

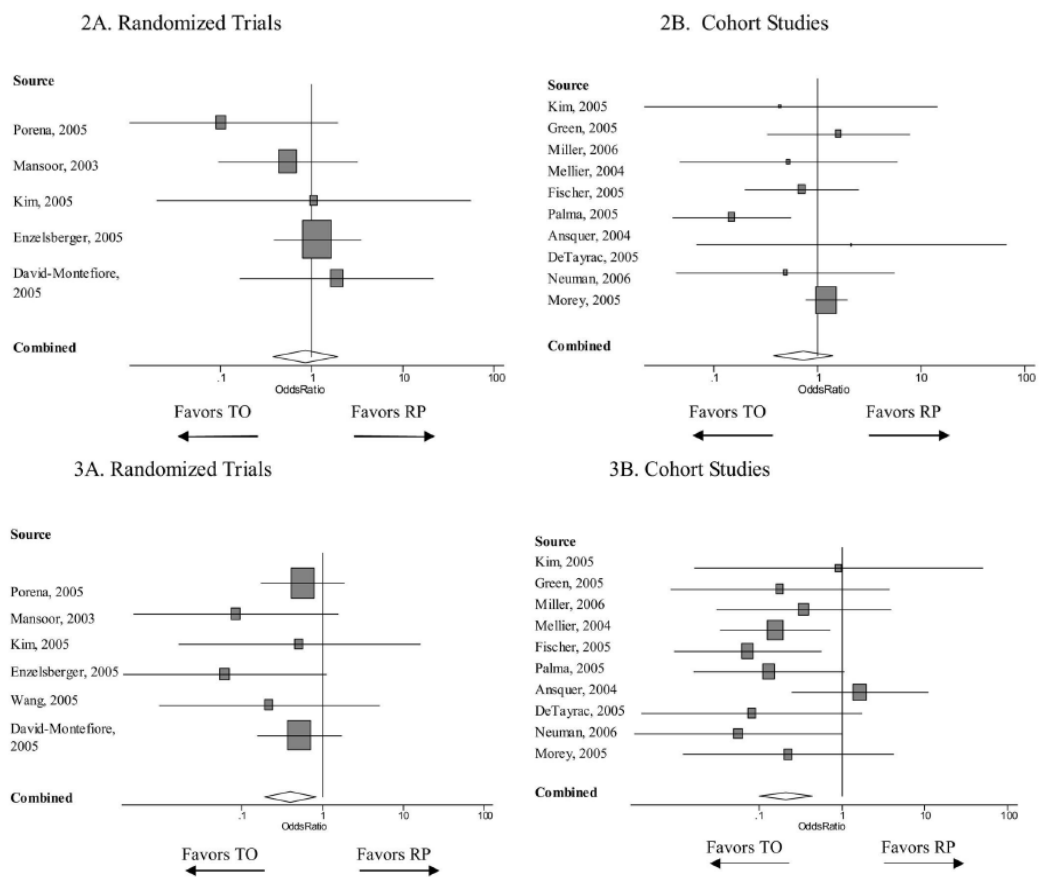


Figura 22. Confronto tra TVT retropubica e trans-otturatoria.

Una recente meta-analisi pubblicata dal nostro gruppo [Tommaselli et al., 2015] ha dimostrato che entrambe le tecniche, retro-

publica e trans-otturatoria, mantengono la loro efficacia anche a medio e lungo termine, con simili *outcome* oggettivi, mentre la TVT ha mostrato un'efficacia soggettiva maggiore rispetto all'approccio trans-otturatorio (Figura 23).

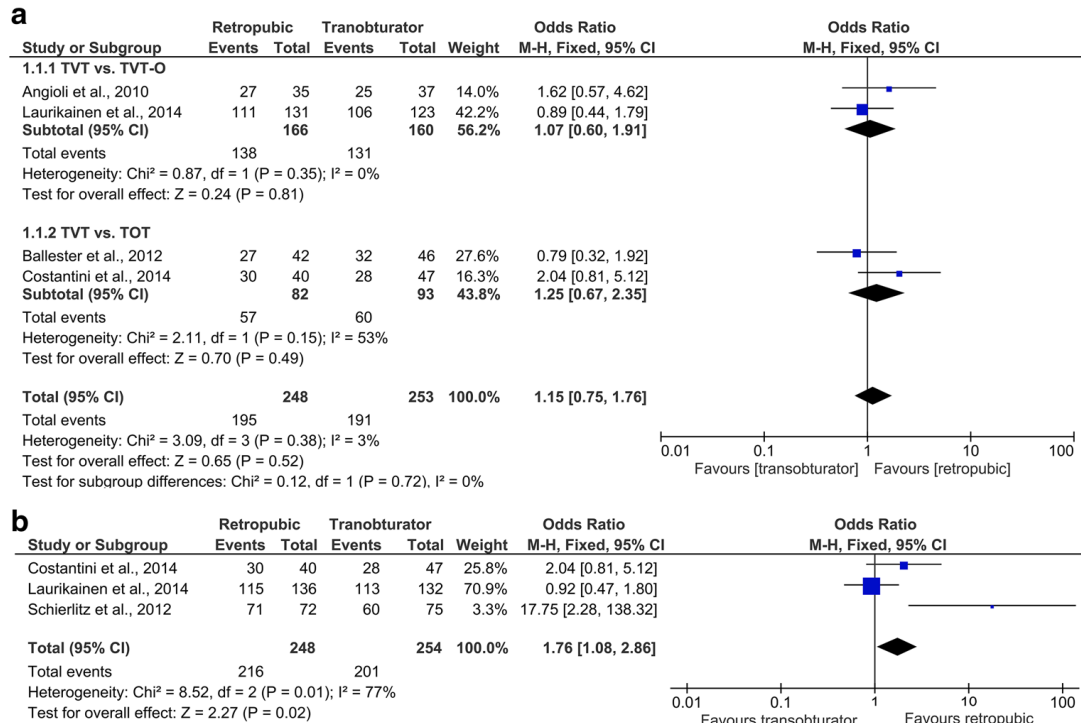
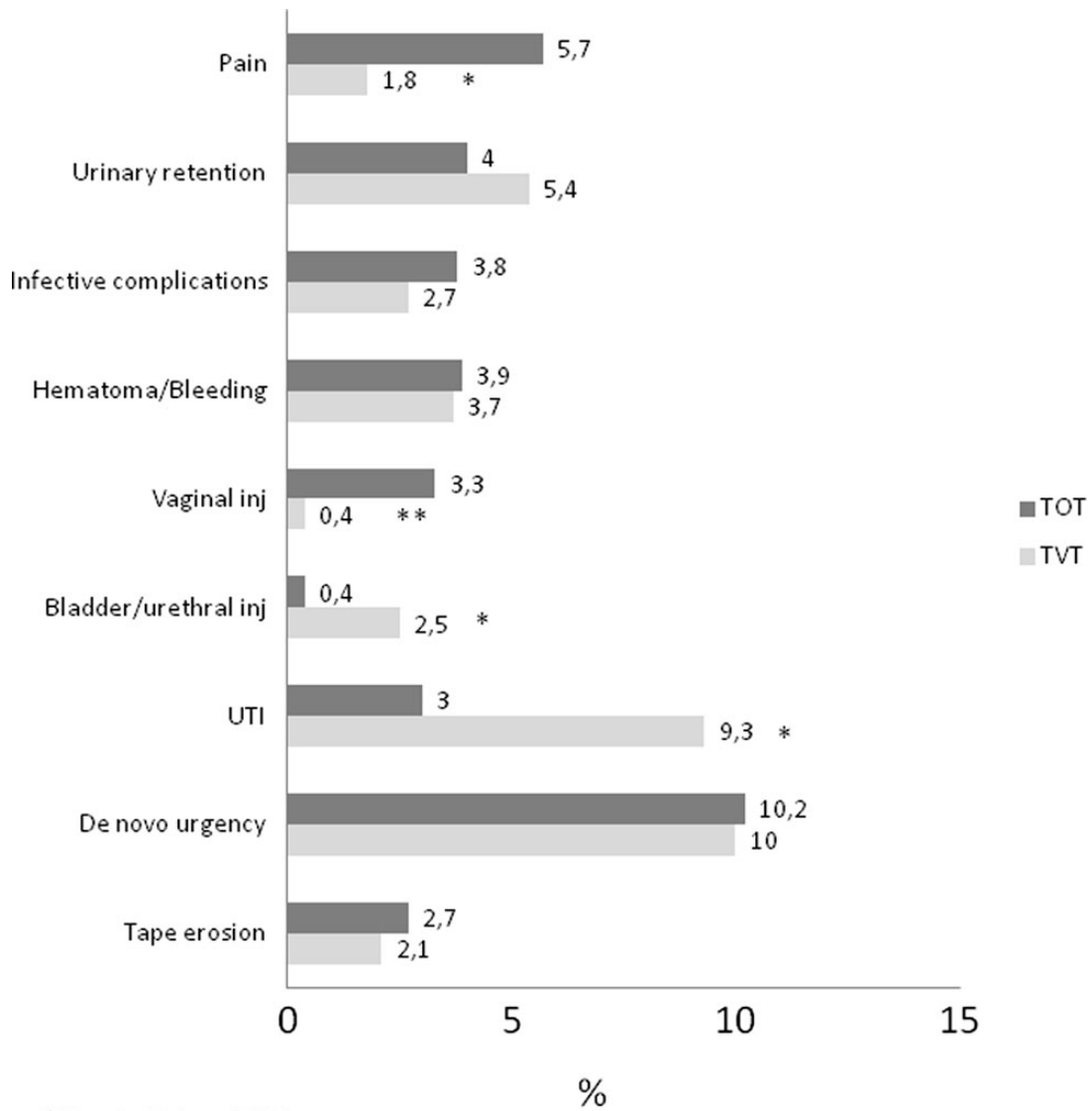


Figura 23. Meta-analisi dell'efficacia delle TVT retropubica e trans-otturatoria a medio termine (36 mesi di follow-up). A. Tassi di cura oggettiva; B. Tassi di cura soggettiva.

Per quanto riguarda le complicanze, a lungo termine entrambe le procedure sembrano essere sicure, con un tasso di erosione di 2.7% e 2.1% per la TVT retro-pubica e trans-otturatoria, rispettivamente (Figura 24). Per entrambi gli approcci, la complicanza più frequente a medio e lungo termine si è dimostrata essere l'urgenza *de novo* (Figura

24).



* P < 0.001 vs. TOT

** P = 0.02 vs. TOT

Figura 24. Tassi di complicanze a lungo e medio termine della TVT retropubica e trans-otturatoria.

Il dolore post-operatorio e le lesioni vaginali sono risultate più frequenti per la TVT transotturatoria rispetto alla retro-pubica, mentre le

infezioni delle vie urinarie e le lesioni vescicali sono state più frequenti per la via retro-pubica rispetto a quella trans-otturatoria (Figura 24).

Negli ultimi sette anni questa tecnica è stata ulteriormente evoluta con l'introduzione delle cosiddette *sling* a singola incisione (figura 25).

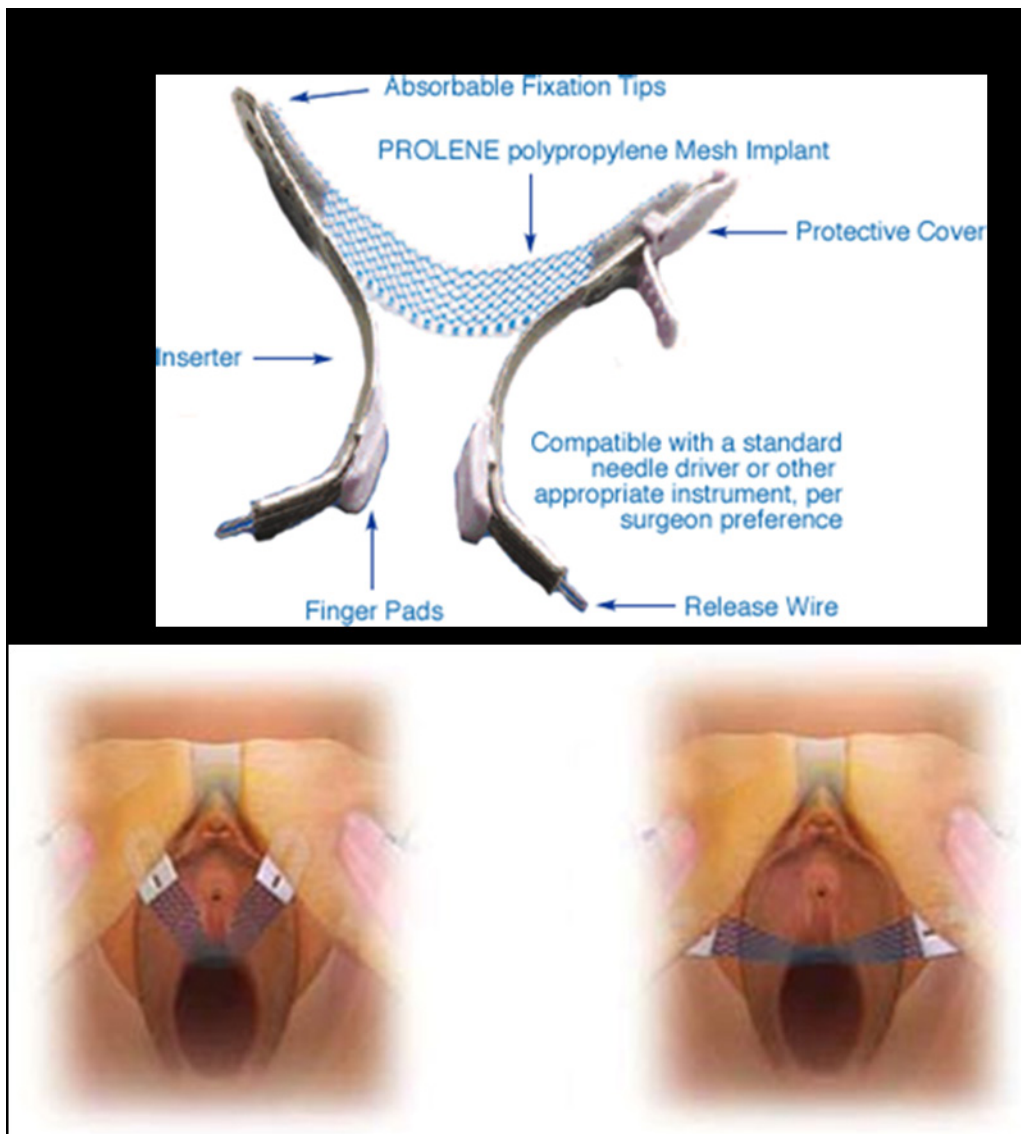


Figura 25. *Sling* a singola incisione. TVT-Secur.

Questi dispositivi hanno la caratteristica di avere una *sling* molto più piccola e di necessitare di una sola incisione a livello della mucosa vaginale, risultato così meno invasive e fattibili in *day-surgery* o addirittura in ambiente ambulatoriale in sedazione conscia o in anestesia locale. I dati su questi dispositivi sono limitati, ma sembrano essere abbastanza contrastanti, con studi che indicano una minore efficacia ed altri invece un'efficacia sovrapponibile a quella delle *sling* tradizionali [Abdel-Fattah et al., 2011; Tommaselli 2010, 2012, 2013a].

La terapia di iniezioni parauretrali, che utilizzano un agente volumizzante, può essere una alternativa alla chirurgia [Kirchin et al., 2012; Kotb et al., 2009]. La procedura di iniezioni parauretrali con *bulking agents* prevede l'applicazione, in regime ambulatoriale e attraverso l'uso di speciali siringhe, di un gel nei tessuti adiacenti all'uretra in modo da assicurare un sufficiente supporto e per ridurre l'insufficienza sfinterica. Esistono diverse tipologie di materiali che vengono utilizzati per questo tipo di trattamento ma quelli più sicuri e praticamente privi di effetti collaterali sono quelli a base d'acqua.

La terapia iniettiva può essere effettuata sia con collagene (Contigen®) che acido ialuronico (Zuidex®), alcol etilen-vinile

(Tegress®) o idrogel di poliacrilamide (Bulkamid®) (figura 26). Le iniezioni parauretrali si effettuano in anestesia locale. Utilizzando un cistoscopio si effettuano tre iniezioni di un gel nell'uretra, per ristabilire il meccanismo di chiusura dell'uretra attraverso l'aumento di volume.

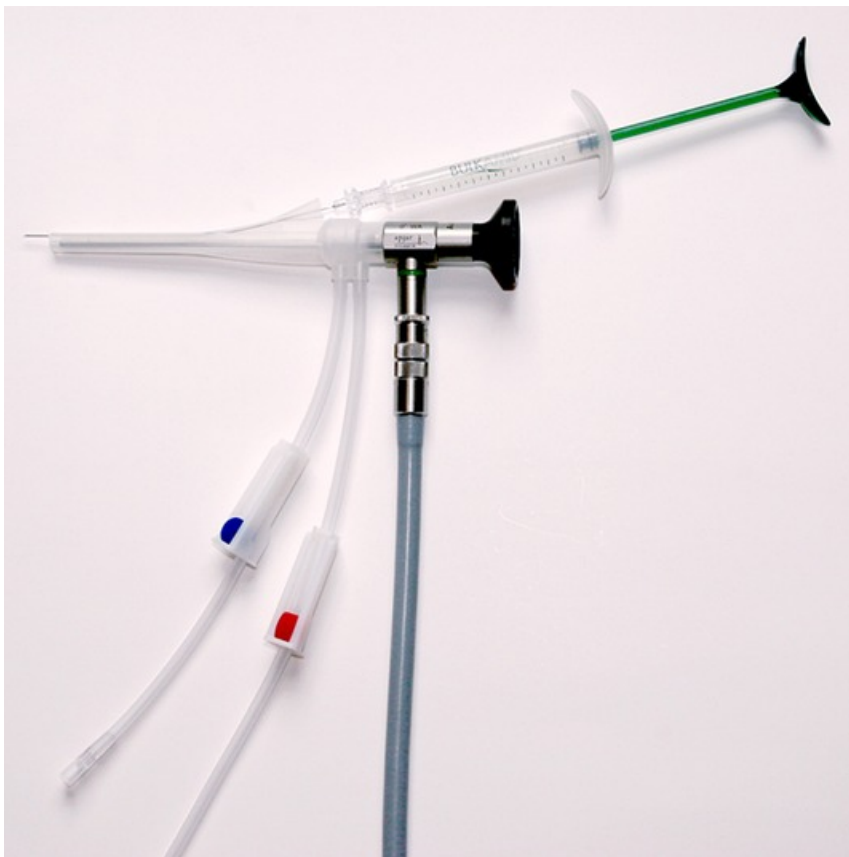


Figura 26. *Bulking agent*. Bulkamid®.

Dopo terapia con *bulking agents* è stato evidenziato un miglioramento della incontinenza in accordo con i risultati oggettivi e soggettivi in una popolazione anziana. Gli effetti collaterali in seguito alle iniezioni sono pochi e lievi. Il trattamento con *bulking agents* per

l'incontinenza urinaria da sforzo è semplice, sicuro, e mostra sia un miglioramento oggettivo che soggettivo.

I dati sui materiali iniettabili presenti in letteratura indicano che questo tipo di approccio terapeutico è uno strumento utile per la riduzione a breve termine della sintomatologia in pazienti selezionate con comorbilità che non consente l'anestesia necessaria per altri interventi. Inoltre, è necessario ripetere le iniezioni due o tre volte per avere i migliori risultati e le complicanze sono potenzialmente gravi.

4 SCOPO DEGLI STUDI

Nel corso di questi anni abbiamo voluto investigare gli effetti della crescente mini-invasività dei dispositivi anti-incontinenza che si sono succeduti. In particolare, abbiamo focalizzato il nostro interesse sull'efficacia, sulla sicurezza e sulla riduzione dell'invasività di un dispositivo a singola incisione (TVT-Secur), effettuando uno studio retrospettivo con follow-up a 24 mesi. Successivamente, abbiamo voluto confrontare questo dispositivo a singola incisione con un dispositivo trans-otturatorio in-out (TVT-O), che può essere considerato ormai uno standard per la cura dell'incontinenza urinaria da sforzo femminile.

Infine, abbiamo voluto prendere in considerazione uno dei maggiori svantaggi della via trans-otturatoria, ovvero il dolore post-operatorio alla radice delle cosce e, in un limitato numero di casi, il dolore cronico.

L'origine del dolore post-operatorio dopo il posizionamento della TVT-O non è stato completamente chiarito, potendo essere associato o alla tecnica chirurgica (dissezione, inserimento degli introduttori) oppure al dispositivo stesso (passaggio attraverso le strutture muscolari,

reazione da corpo estraneo). Nel tentativo di ridurre il dolore post-operatorio, è stata introdotta sul mercato una benderella di lunghezza notevolmente inferiore rispetto al dispositivo originale (TVT-Abbrevio), con il razionale di non attraversare più strati muscolari del necessario e ridurre quindi il dolore post-operatorio e quello cronico. Oltre alla riduzione di lunghezza della benderella (12 cm), anche la tecnica chirurgica originale è stata parzialmente modificata, adottando un minor scollamento dei tessuti ed un passaggio dell'introduttore e, quindi, della benderella più a stretto contatto con il ramo dell'osso pubico. L'associazione di queste due innovazioni (tecnica chirurgica modificata insieme all' utilizzo di una benderella di lunghezza inferiore) ha fatto registrare una riduzione significativa del dolore post-operatorio rispetto alla TVT-O, pur mantenendo un'efficacia sovrapponibile.

Scopo delle nostre ulteriori ricerche in questo campo è stato quello di valutare l'impatto dell'applicazione delle modifiche alla tecnica operatoria utilizzando la benderella trans-otturatoria tradizionale sul dolore post-operatorio e se queste modifiche tecniche potessero in qualche modo ridurre l'efficacia terapeutica.

In ultimo, abbiamo voluto verificare l'efficacia e la sicurezza di

una bederella trans-otturatoria in-out di lunghezza ridotta (TVT-
Abbrevio) in una popolazione normale e di pazienti sovrappeso.

5 Effetti di un dispositivo a singola incisione (TVT-Secur) per il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo femminile: studio retrospettivo con follow-up a 24 mesi

(Tommaselli GA, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. TVT-Secur for the treatment of female urinary incontinence: a 24-month follow-up retrospective study. Arch Gynecol Obstet. 2012;286: 415-21)

3.1 Obiettivo dello studio

Valutare l'efficacia e la sicurezza del dispositivo a singola incisione TVT-Secur a 24 mesi dalla procedura chirurgica.

3.2 Materiali e metodi

In questo studio retrospettivo realizzato presso il nostro Dipartimento abbiamo valutato 68 pazienti affette da incontinenza urinaria da sforzo (IUS) trattate con apposizione di dispositivo anti-incontinenza TVT-Secur da maggio 2007 a settembre 2008 di cui disponevamo dei dati di tutte le visite di follow-up nei 24 mesi successivi alla procedura.

I criteri di inclusione sono stati:

- IUS diagnosticata sia con esame clinico che con esame urodinamico;
- età maggiore di 30 anni.

I criteri di esclusione sono stati invece:

- precedente intervento di IUS;
- sintomi di vescica iperattiva o iperattività detrusoriale;
- malattie neurologiche;
- gravi controindicazioni ad interventi chirurgici.

Tutte le pazienti hanno dato il loro consenso ad essere sottoposte alla procedura e sono state sottoposte ad esame clinico preoperatorio mediante valutazione dei prolassi genitali con stadiazione POP-Q, Q-tip test e stress-test con riempimento vescicale a 250 ml, esame urodinamico, valutazione del residuo post-minzionale ed esami ematochimici. La presenza di VLPP inferiore a 60 cm H₂O indicava la presenza di deficit sfinteriale intrinseco. Durante la fase di riempimento della cistomanometria le pazienti sono state sottoposte a stress-test sia in posizione litotomica che in piedi.

Le pazienti hanno anche compilato un diario minzionale per 3

giorni.

Tutte le pazienti avevano alle spalle una storia di insuccesso della riabilitazione del pavimento pelvico.

Infine, tutte le pazienti hanno compilato i seguenti questionari: I-QoL (incontinence quality of live), PISQ-12 (pelvic organ prolapse incontinence sexual function questionarie), PGI-S (patient globalimpression of severity) [Brushnell et al. 2005; Meschia et al. 2009; Rogers et al. 2003,].

L'apposizione della TVT-Secur (Gynecare, Sommerville, NJ, USA) è stata realizzata secondo la tecnica proposta da Neuman [Neuman, 2008] utilizzando l'approccio ad amaca in tutti i soggetti. Dopo la procedura, il catetere vescicale è stato lasciato in sede per 24 ore. Tutte le pazienti hanno ricevuto una profilassi antibiotica.

Durante l'intervento, sono state registrate la durata della procedura e l'entità della perdita di sangue valutata dal chirurgo (lieve: <50 ml; moderata: 50-200 ml; grave > 200 ml). 15 pazienti (22,1%) sono state sottoposte ad intervento associato: 5 pazienti sono state sottoposte ad applicazione di Prolift per prolasso della parete vaginale anteriore, 2 a colporrhafia anteriore, 3 ad isterectomia vaginale, 2 ad

isteroscopia (una polipectomia e una miomectomia) e 3 sono state sottoposte a laparoscopia (2 ablazioni di cisti ovariche e un'isterectomia totale laparoscopica).

Il giorno dopo la procedura le pazienti sono state sottoposte a valutazione del residuo postminzionale e ad esami ematochimici, ed è stato registrato il livello di dolore post-operatorio mediante scala visiva analogica, VAS (0: assenza di dolore, 10 massimo dolore possibile). Abbiamo inoltre registrato il tempo trascorso fino alla prima minzione spontanea ed eventuali complicazioni post-operatorie. In assenza di complicazioni, le pazienti sono state dimesse il giorno dopo la procedura.

Le pazienti sono state poi rivalutate dopo 1, 6, 12 e 24 mesi dopo la procedura. Durante la prima e la seconda visita di follow-up sono stati valutati il residuo post-minzionale, la comparsa di eventuali complicazioni e la risposta allo stress-test. Durante le visite a 12 e 24 mesi invece, le pazienti hanno compilato i questionari I-QOL, PISQ-12, PGI-S e il PGI-I (*patient global impression of improvement*) ed hanno compilato un diario minzionale di 3 giorni. Sono state altresì sottoposte nuovamente a stress-test, esame urodinamico e valutazione del residuo

post-minzionale.

Il PGI-S ed il PGI-I sono indici globali della severità o del miglioramento in singole domande con 4 e 7 risposte, rispettivamente.

Il dolore all'interno cosce è stato registrato mediante scala VAS dopo 1,6,12 e 24 mesi dopo la procedura.

In un gruppo di 15 pazienti, la posizione del dispositivo è stata valutata attraverso un'ecografia introitale con sonda transvaginale di 5 MHz due anni dopo la procedura. Sono state misurate, a riposo e durante manovra di Valsalva, la lunghezza del dispositivo, la distanza dal collo vescicale all'estremità prossimale del dispositivo e la distanza tra la TVT e la mucosa uretrale.

L'*endpoint* primario dello studio è stato la valutazione del tasso oggettivo di cura valutato mediante stress-test. Gli *endpoint* secondari sono stati il numero di episodi di perdite urinarie nel diario post-minzionale, i punteggi I-QOL, PISQ-12, PGI-S e il tasso di complicazioni.

Le pazienti sono state considerate oggettivamente curate se continenti durante stress-test ed esame urodinamico e soggettivamente curate se non riportavano alcun episodio di perdita durante sforzo fisico,

migliorate se riportavano più del 50% di riduzione negli episodi di perdita nel diario minzionale e non curate se riportavano meno del 50% di riduzione delle perdite rispetto al diario minzionale di base.

L'analisi statistica è stata realizzata usando il programma SPSS (Statistical Package for Social Science). La distribuzione dei dati è stata valutata mediante test di Shapiro-Wilk. Per il confronto tra i dati di base e quelli a 12 e 24 mesi per il punteggio di I-QoL, PISQ-12, scala VAS per il dolore è stato utilizzato il test di Student per dati appaiati. La differenza nelle percentuali di cura a 12 e 24 mesi è stata valutata utilizzando il test χ^2 , mentre la differenza nei parametri ultrasonografici tra riposo e dopo la manovra di Valsalva è stata valutata utilizzando il test di Wilcoxon. La significatività è stata considerata per $P < 0.05$.

3.3 Risultati

Le caratteristiche delle pazienti incluse sono riportate nella Tabella 3, mentre i dettagli operatori e post-operatori sono nella Tabella 4. Tutte le pazienti sottoposte alla sola procedura TVT-Secur sono state dimesse dall'ospedale il giorno dopo ad eccezione di un solo caso di ritenzione urinaria acuta. La perdita media di emoglobina è stata 1.1 ± 0.7 gr/dl.

	Basale	24 mesi
Età (anni)	59.4 ± 7.3	
Parità	2 [1.7–2.3]	
BMI (kg/m ²)	28.2 ± 3.2	
Menopausa [n (%)]	51 (75)	
Terapia ormonale sostitutiva [n (%)]	12 (23.5)	
Pregressa isterectomia [n (%)]	12 (17.6)	
Diagnosi [n (%)]		
IUS isolata	44 (64.7)	13 (19.1)*
Urgenza associata	14 (20.5)	10 (14.7)
Incontinenza da urgenza associata	10 (14.7)	6 (8.8)
Q-tip (°)	58.3 ± 13.5	38.5 ± 5.4*
POP-Q stadia ≥ 3	10 (14.7)	1 (1.5)*
VLPP (cmH ₂ O)	89.5 ± 11.5	91.3 ± 9.0
MUCP (cmH ₂ O)	79.5 ± 19.4	81.5 ± 20.1
Qmax (ml/s)	25.8 ± 12.6	24.5 ± 10.4
Volume urinario (ml)	375 ± 101.1	315 ± 176
Iperattività detrusoriale [n (%)]	10 (14.7)	6 (8.8)
PVR (ml)	34.5 ± 20.3	39.5 ± 18.5

Tabella 3. Caratteristiche delle pazienti. I valori sono riportati come media ± DS, mediana [95% CI] o n (%). * p < 0.01.

Tempi operatori (min; TVT-Secur solo)	7.3 ± 3.2
Perdite ematiche stimate [n (%)]	
Lieve	61 (89.7)
Moderata	6 (8.8)
Grave	1 (1.5)
Tempo alla prima minzione (min)	68.3 ± 13.2
Δ Livelli emoglobina pre-postop (g)	-1.1 ± 0.7
Complicanze post-operative [n (%)]	7 (10.3)
Ritenzione urinaria acuta	1 (1.4)
Esposizione <i>sling</i>	1 (1.4)
Urgenza de novo	5 (7.3)

Tabella 4. Dettagli operativi e post-operativi. I valori sono riportati come media ± DS o n (%).

24 mesi dopo l'intervento 55 pazienti (80.9%) sono risultate oggettivamente curate, mentre 13 (19.1%) ancora mostravano perdite urinarie (Figura 27a). Due pazienti (2.9%) avevano una IUS persistente

un mese dopo la procedura, mentre 11 (16.2%) hanno manifestato una IUS ricorrente. 57 pazienti (83.8%) non hanno riportato alcuna perdita urinaria, 4 (5.9%) hanno mostrato un miglioramento maggiore del 50% negli episodi di perdite urinarie e 7 (10.3%) hanno riportato una riduzione del 50% rispetto al diario minzionale basale (Figura 27b). Non sono state osservate differenze statisticamente significative 6, 12 e 24 mesi dopo la procedura. Abbiamo osservato solo due casi di insorgenza tardiva durante l'ultima visita di follow-up (2.9%). Due dei casi ricorrenti sono stati sottoposte a concomitante correzione del prolasso di parete vaginale anteriore con Prolift.

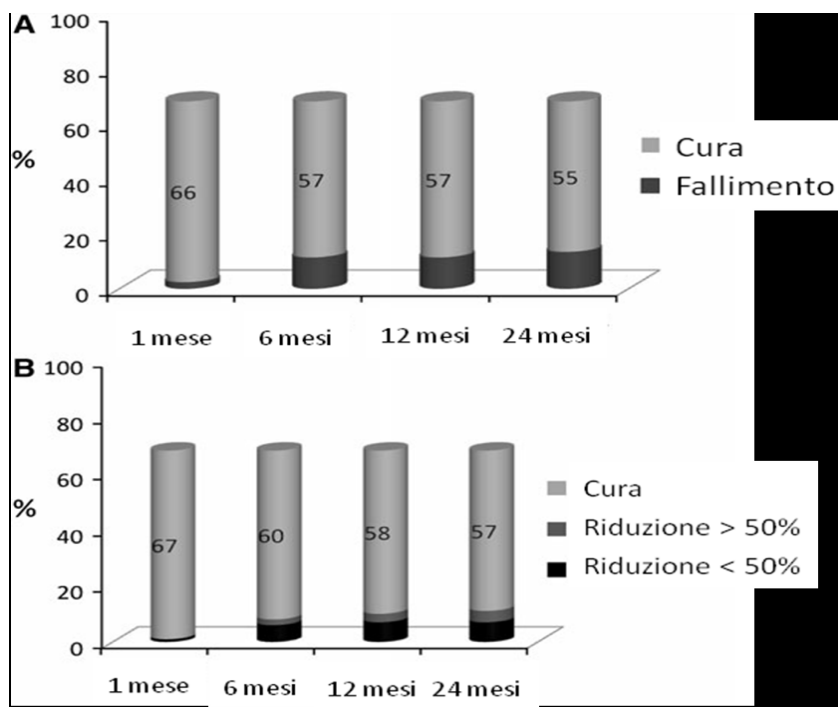


Figura 27. A. Tassi di cura oggettiva. B. Tassi di cura soggettiva.

L' I-QoL ed il PGI-S hanno mostrato un miglioramento significativo due anni dopo la procedura ($p < 0.01$) (Figura 28a-b). La maggior parte delle donne è rimasta soddisfatta della loro condizione postoperatoria. 42 donne (61.8%) erano sessualmente attive ed hanno compilato il questionario PISQ-12. Il punteggio globale non è risultato significativamente diverso, mentre i punteggi delle domande relative all'incontinenza urinaria hanno mostrato un significativo aumento ($p < 0.01$) (Figura 28a).

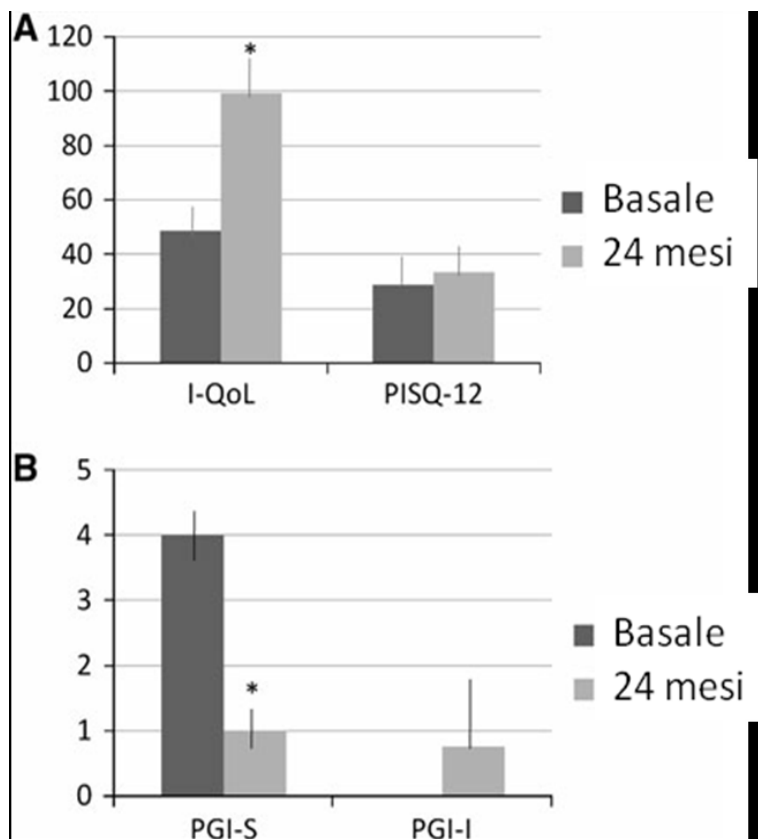


Figura 28. A. Punteggi di I-QoL e PISQ-12. B. Punteggi di PGI-S e PGI-I.

Il punteggio VAS per il dolore è diminuito da un valore medio di 1.9 ± 1 al giorno 1 fino a 0 un mese dopo la procedura. Il punteggio VAS è continuato ad essere 0 a 6, 12 e 24 mesi dalla procedura.

Le complicanze intra-operatorie sono state un caso di perforazione della parete vaginale laterale che è stata immediatamente riparata, ed un caso di sanguinamento grave trattato con compressione e che non ha necessitato di trasfusione sanguigna. Una donna ha manifestato ritenzione urinaria acuta dopo la prima minzione. La paziente è stata cateterizzata per ulteriori 72 ore, senza miglioramento della ritenzione. Il dispositivo è stato poi rimosso 4 giorni dopo la procedura originale e la paziente è risultata nuovamente incontinente. La complicanza più frequente è stata l'urgenza de novo (5 casi, 7.3 %). Un caso di esposizione laterale del dispositivo è stato osservato in una paziente che ha manifestato IUS ricorrente. Questo caso di esposizione non è stato dovuto ad erosione, ma a perforazione intra-operatoria non immediatamente rilevata di un lembo laterale della mucosa vaginale ed il passaggio del dispositivo attraverso esso.

Tutte le donne valutate mediante ecografia 24 mesi dopo la procedura erano continenti. La distanza media del dispositivo dalla

giunzione vescico-uretrale è stata 14.6 ± 3.1 mm a riposo e 14.2 ± 5 mm in Valsalva, mentre la distanza media dalla porzione del dispositivo dal lume uretrale era 4.7 ± 3.1 a riposo e 2.8 ± 1.3 in Valsalva ($p < 0.01$) (Figura 29; Tabella 5). La lunghezza media del dispositivo è stata 8.3 ± 0.4 a riposo e 8 ± 1 mm in Valsalva.

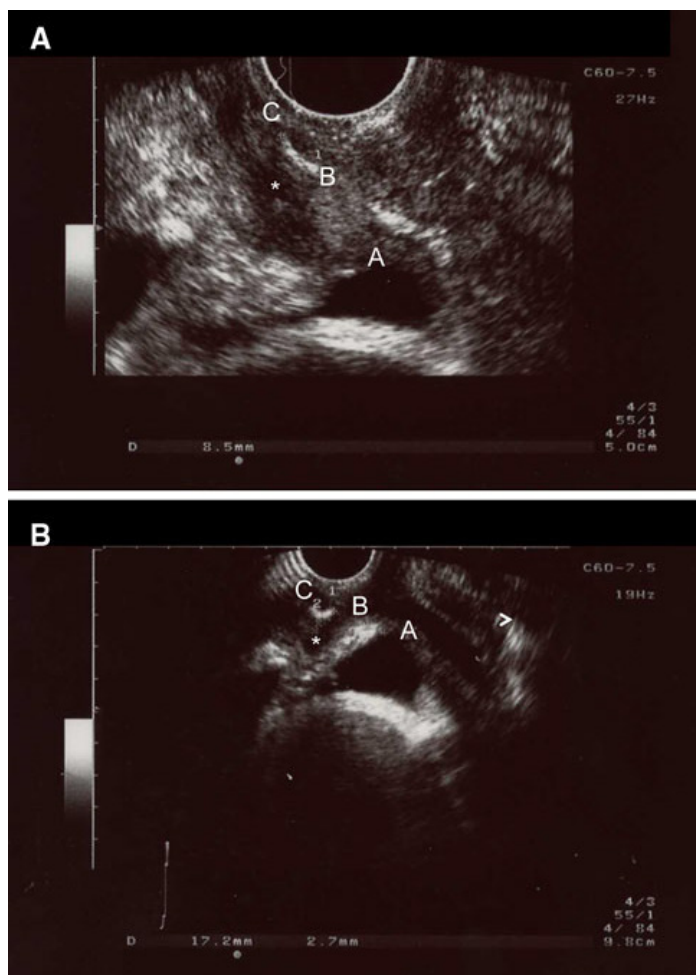


Figura 29. Valutazione ecografica del posizionamento della benderella 24 mesi dopo il posizionamento. A. A riposo. B. Massima Valsalva. A Collo vescicale; B. punta prossimale della *sling*; C. punta distale della *sling*; * lume uretrale.

	At rest	At Valsalva
BT (mm)	14.6 ± 3.1	14.2 ± 5.0
TU (mm)	4.7 ± 3.1	2.8 ± 1.3*
TL (mm)	8.3 ± 0.4	8.0 ± 1.0

BT: distanza vescica-*sling*, TU distanza *sling*-mucosa uretrale, TL lunghezza *sling*

* P<0.01

Tabella 5. Reperti ecografici. I valori sono riportati come media ± DS.

3.4 Discussione

In questa analisi retrospettiva, la TVT-Secur si è dimostrata essere sicura ed efficace, con tassi di guarigione soddisfacenti e complicanze intra- e post-operatorie molto limitate. Gli svantaggi principali di questo studio sono il suo disegno retrospettivo e la popolazione relativamente eterogenea. Infatti, sono state incluse pazienti con incontinenza mista e sottoposte ad altre procedure associate. Tuttavia, i soggetti analizzati in questo studio dovrebbero riflettere la popolazione normalmente gestita nei centri di riferimento uroginecologici e quindi essere rappresentativo di un normale scenario clinico.

Il tasso di cura oggettivo osservato in questo studio è inferiore rispetto al tasso di guarigione per la TVT-O riportato in letteratura [Waltregny e De Leval, 2009], ma superiore all' 80%.

I dati sull'efficacia di questo dispositivo presenti in letteratura sono contraddittori. Infatti, alcuni autori riportano tassi di guarigione soddisfacenti [Lee et al. 2010; Meschia et al. 2009; Neuman et al. 2011; Tartaglia et al. 2009; Tommaselli et al. 2010], mentre altri non sono riusciti a confermare questi risultati [Cornu et al. 2010; Hinoul et al. 2011a; Krofta et al. 2010; Liapis et al. 2010a; Martan et al. 2009;]. Queste discrepanze tra gli studi, così come le differenze con la TVT-O, possono essere dovute alla tecnica chirurgica. A differenza della TVT-O, la TVT-Secur deve essere introdotta nel muscolo otturatorio interno e nei suoi tessuti circostanti e una posizione più mediale può modificare il suo ancoraggio. La mancanza di punti di riferimento anatomici e l'assenza di punti di uscita a livello della cute possono causare un errato posizionamento e, quindi, ridotta efficacia. Infatti, studi anatomici hanno mostrato che le estremità laterali del nastro della TVT-Secur sono collocate in posizione accettabile solo nel 53,6% dei casi [Hubka et al. 2009]. Dunque, il posizionamento di TVT-Secur è molto variabile e la standardizzazione della tecnica non è facile.

Un altro motivo di queste discrepanze può essere la difficoltà di tensionamento del dispositivo. Il meccanismo che tiene la punta del

nastro dovrebbe essere rimosso adeguatamente e con cura per evitare l'errata rimozione del nastro o la riduzione della tensione. Per questo motivo sono state suggerite diverse tecniche non standardizzate da diversi ricercatori. L'esecuzione dello stress-test intra-operatorio, la sezione di tutti i tessuti sotto-uretrali per consentire che il nastro aderisca all'uretra e l'applicazione di una tensione maggiore rispetto a quella utilizzata per la TVT-O potrebbero ridurre il rischio di avere una tensione insufficiente del dispositivo.

Un'altra variabile può essere data dalle differenze anatomiche della pelvi ossea femminile, che possono essere significative [Ridgeway et al. 2011]. Pertanto, il nastro di 8 cm potrebbe non essere sufficiente per ancorarlo ad entrambi i lati del bacino.

Infine, le discrepanze tra i nostri risultati e quelli di altri studi possono essere dovute a diverse definizioni di cura. In questo studio abbiamo effettuato uno stress-test a 250 ml di riempimento vescicale durante la cistomanometria, che è un volume inferiore rispetto ad altri studi [Krofta et al. 2010; Martan et al. 2009], e questo potrebbe avere influenzato i risultati.

La maggior parte dei fallimenti si sono verificati entro i primi 6

mesi dalla procedura e solo due si sono verificati dopo 2 anni. Ciò può essere dovuto sia ad un posizionamento non corretto del nastro, in particolare, un'eccessiva o insufficiente tensione del nastro o ad un brusco aumento della pressione addominale in fase precoce post-operatoria. Abbiamo consigliato ai pazienti di evitare l'attività fisica intensa e i rapporti sessuali per il primo mese dopo la procedura e di continuare a limitare qualsiasi attività che comportasse un aumento della pressione intra-addominale, in modo da ridurre significativamente il rischio di rilascio immediato della benderella, ma anche in questo caso non si può escludere un distacco meccanico del dispositivo.

Il punteggio totale del questionario PISQ-12 non è cambiato dopo la procedura, ma il miglioramento nelle risposte alle domande relative all'incontinenza urinaria sembrano riflettere l'efficacia della procedura e nessun impatto negativo sulla funzione sessuale.

L'urgenza *de novo* gioca un ruolo importante nel determinare un impatto negativo delle procedure anti-incontinenza. Una valutazione personale dei dati presenti in letteratura sulla TVT-Secur (Tabella 7) evidenzia che il tasso medio di urgenza *de novo* ha un range di 2.1-24.4%. Questo alto tasso può essere legato alla difficoltà nella

regolazione della tensione del nastro ed all'assenza di punti di riferimento anatomici, così che un posizionamento più profondo o più superficiale risulta più probabile rispetto alla TVT-O.

E' stato suggerito un rischio di sanguinamento in seguito al posizionamento di TVT-Secur [Hubka et al. 2010; Masata et al. 2008, Meschia et al. 2009]. Nel nostro studio, abbiamo rilevato una perdita ematica moderata o grave in 7 casi (10.3%). Questi sanguinamenti sono stati transitori, non hanno avuto bisogno di punti emostatici, non hanno causato ematomi e non è stato necessario eseguire emotrasfusione. Una perdita di sangue grave (circa 400 ml) presentata da un paziente proveniva probabilmente dal muscolo otturatorio interno ed è stata trattata conservativamente. Questi dati suggeriscono che il sanguinamento grave dopo posizionamento TVT-Secur con approccio ad amaca è possibile, ma abbastanza raro.

24 mesi dopo la procedura, l'ecografia ha mostrato che la benderella era ancora in sede, correttamente posizionata e ad una corretta distanza dall'uretra, sia a riposo sia alla manovra di Valsalva. Tutte le scansioni sono state eseguite su donne continenti, cosicché il ruolo del posizionamento del nastro in soggetti con incontinenza

ricorrente o persistente non può essere valutato.

La TVT-Secur sembra essere efficace e sicura, con tassi di guarigione oggettivi soddisfacenti, miglioramento della qualità della vita e complicanze limitate. Dato che questa procedura prevede passaggi che potrebbero peggiorare gli esiti e poiché la sua standardizzazione è difficile, essa dovrebbe essere limitata a pazienti affette IUS isolata lieve o moderata, IUS isolata non trattate precedentemente.

6. Tension-free vaginal tape-O (TVT-O) e TVT-Secur per il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo: studio randomizzato a singolo cieco, doppio braccio con follow-up a 5 anni

(Tommaselli GA, D'Afiero A, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Tension-free vaginal tape-obturator and tension-free vaginal tape-Secur for the treatment of stress urinary incontinence: a 5-years follow randomized study. Eur Obstet Gynecol Reprod Biol 2015; 151-155).

4.1 Obiettivo dello studio

Confrontare l'efficacia a medio termine e la sicurezza di TVT-O e TVT-Secur.

4.2 Materiali e Metodi

Nel periodo da aprile 2008 ad aprile 2009, abbiamo valutato 238 pazienti affetti da IUS. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: IUS diagnosticata con valutazione clinica ed urodinamica, età > 30 anni, fallimento della terapia fisica (riabilitazione pelvi-perineale). I criteri di esclusione sono stati i seguenti: precedente intervento chirurgico per

IUS, sintomi di vescica iperattiva isolati, prolasso degli organi pelvici stadio II con valutazione POP-Q, malattie neurologiche e gravi controindicazioni ad interventi chirurgici. Tutti le pazienti hanno firmato un consenso informato a partecipare allo studio.

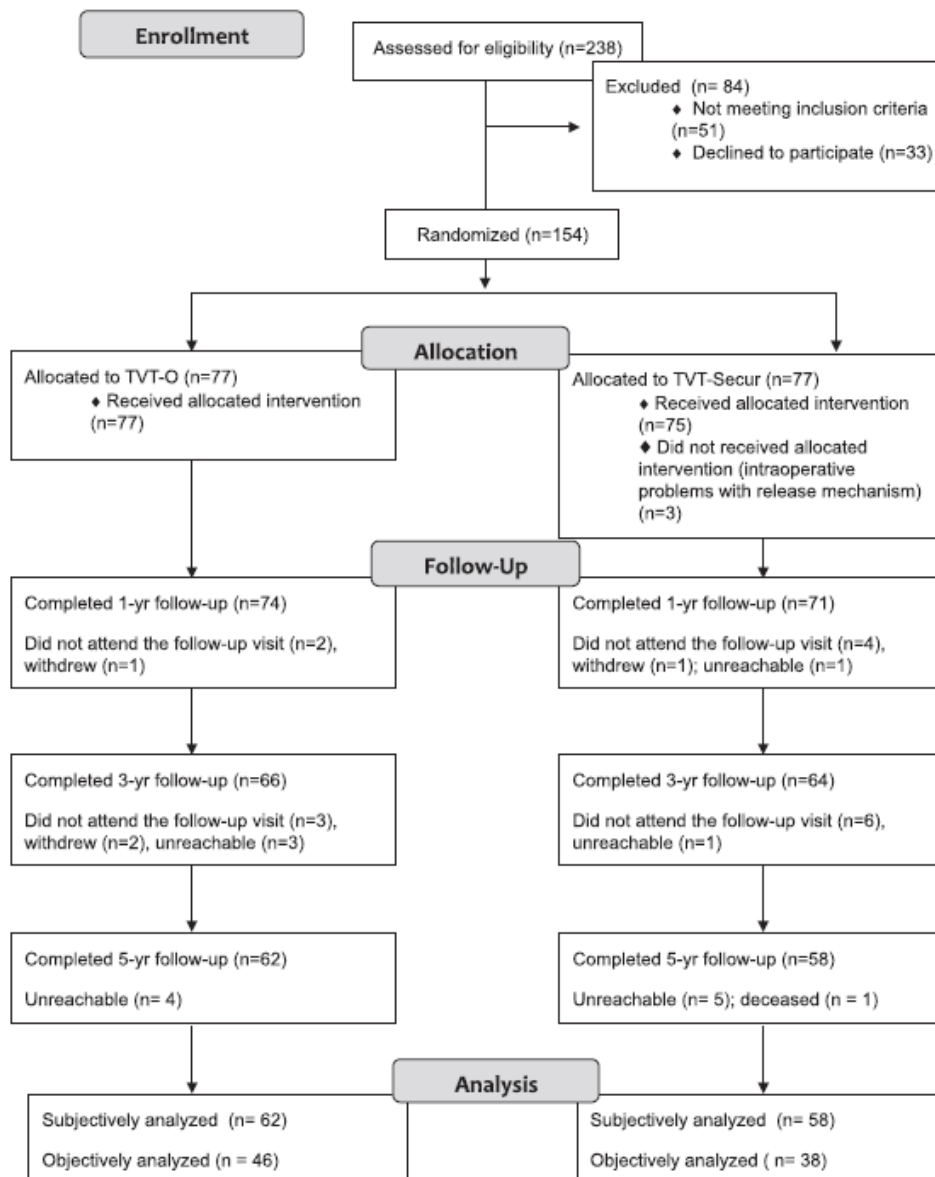


Figura 30. Flusso dei pazienti nello studio.

Il flusso di pazienti in tutto lo studio è illustrata nella Figura 30. 187 pazienti su 238 hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ma 33 hanno rifiutato di sottoporsi al processo di randomizzazione e sono state escluse dallo studio. 154 pazienti sono state quindi randomizzate in 2 gruppi con un rapporto di 1:1 mediante l'uso di una lista di randomizzazione generata da un computer con blocchi di 6. Ogni centro ha avuto una lista indipendente di randomizzazione. 77 pazienti sono state randomizzate per essere sottoposte a TVT-O e 77 a TVT-Secur con approccio amaca.

La sequenza di assegnazione non era nota agli sperimentatori che hanno arruolato e valutato le pazienti. A ciascuna paziente è stata assegnata una busta chiusa, opaca e numerata, contenente il trattamento assegnato, che è stata allegata alla cartella clinica dopo che le pazienti avevano firmato il consenso informato. La busta è stata aperta la mattina della procedura. Le pazienti non sono state informate della procedura assegnata fino alla visita di controllo a 12 mesi. Questo disegno dello studio è stato adottato per ridurre i bias derivati dalla conoscenza da parte della paziente della procedura a cui era stata sottoposta. Tutti le pazienti sono stati sottoposte alle seguenti indagini preoperatorie: visita

uroginecologica con stadiazione POP-Q, Q-tip test, stress-test (CST) con 250 ml di riempimento vescicale e valutazione del residuo post-minzionale (PVR). Le pazienti, inoltre, hanno completato diversi questionari (I-QOL [Brushnell DM et al 2005], PISQ-12 [Rogers et al. 2003], e PGI-S [Meschia et al. 2009]), hanno effettuato esame urodinamico con cistomanometria e valutazione della VLPP (Valsalva Leak Point Pressure). In caso di VLPP < 60 cm H₂O è stata posta diagnosi di insufficienza sfinterica interna. Durante la fase di riempimento della cistomanometria, le pazienti sono state sottoposte a CST sia in posizione litotomica che in piedi.

Tutte le procedure sono state eseguite da sperimentatori che avevano già effettuato più di 50 TVT-O e 40 procedure di TVT-Secur. Tutti i soggetti hanno ricevuto profilassi antibiotica immediatamente prima della procedura (Cefazolina 2 g per via endovenosa) e hanno ricevuto anestesia spinale.

In entrambi i gruppi all'inizio della procedura è stato posizionato un catetere urinario ed è stata effettuata idrodissezione periuretrale con soluzione fisiologica contenente lidocaina cloridrato ed adrenalina alla concentrazione di 1:250.000.

La TVT-O è stata eseguita secondo la tecnica originale descritta da de Leval [de Leval, 2003]. L'uscita dei trocar viene segnalato con due piccole incisioni cutanee nel punto in cui si uniscono due rette immaginarie di cui una orizzontale passante 2 cm al di sopra del meato uretrale esterno ed una verticale, su ciascun lato, 2 cm lateralmente alle pliche inguinali. Si procede ad incisione sagittale mediana della parete vaginale anteriore, 1cm circa al di sotto del meato uretrale esterno e si prosegue in direzione caudale per 1 cm, poi si procede alla dissezione parauretrale bilaterale delle pareti vaginali. Dopo perforazione della membrana otturatoria con forbici smusse, si introducono i trocar con l'aiuto di una guida a protezione dell'uretra, prima da un lato poi dall'altro. Viene così posizionata la benderella sotto la medio uretra, senza tensione.

La TVT-Secur è stata eseguita secondo la tecnica proposta da Neuman [Neuman, 2008]. Dopo incisione longitudinale della mucosa vaginale per circa 1 cm, a partire da 1 centimetro sotto il meato uretrale esterno, si procede alla dissezione parauretrale bilaterale fino all'osso pubico. La membrana otturatoria non è perforata e il dispositivo è posizionato ad amaca in tutte le procedure. Durante la procedura non si

effettuano né cistoscopia né stress test.

Il catetere urinario è stato lasciato in sede per 24 ore dopo la procedura in entrambe i gruppi. Durante l'intervento, sono state registrate la durata della procedura, una valutazione soggettiva di perdita di sangue intraoperatoria (lieve: 50 mL, moderato: 50-200 ml; grave: 200 mL) e l'eventuale insorgenza di complicanze intraoperatorie. Il dolore postoperatorio è stato valutato con una scala analogica visiva (VAS) da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore possibile), 12 e 24 ore dopo la procedura. Gli analgesici sono stati somministrati solo su richiesta (tramadolo cloridrato 50 mg per via intramuscolare). Le pazienti sono state dimessi il giorno successivo alla procedura.

I soggetti partecipanti allo studio sono stati controllati 6 mesi dopo la procedura e quindi una volta all'anno per un totale di 60 mesi di follow-up.

Durante la prima visita di follow-up sono stati valutati il residuo post-minzionale e la presenza di eventuali complicanze. E' stato inoltre assegnato un punteggio VAS del dolore.

La coorte iniziale includeva 154 pazienti, come riportato nella figura 30. Abbiamo scelto un disegno dello studio di non inferiorità

[Yang et al., 2012] per la valutazione dell'*endpoint* primario sulla base di un precedente studio randomizzato che metteva a confronto TVT-O e TVT-Secur con un follow-up a 12 mesi [Tommaselli et al., 2010]. Assumendo che approssimativamente 110 pazienti (71%; 55 per gruppo) si sarebbero sottoposte a controllo 5 anni dopo la procedura anti-incontinenza ed ipotizzando un tasso di successo per la TVT-O dell'83% [Athanasίου et al., 2014], abbiamo calcolato una potenza dello studio del 70% per identificare una differenza del 20% tra i due gruppi nei tassi di successo soggettivo riportati dalle pazienti. Le donne sottoposte ad ulteriore intervento anti-incontinenza (n = 10) nei primi 36 mesi dopo l'intervento originale sono state incluse in questo studio di follow-up, ma considerate come fallimenti. Le 154 donne inizialmente incluse nello studio sono state contattate telefonicamente tra gennaio ed aprile 2014 (ovvero dopo un minimo di 5 anni dopo l'intervento) ed invitate a recarsi presso la nostra Struttura per essere sottoposte ad un esame uroginecologico completo da parte di un investigatore indipendente, non coinvolto nella prima parte dello studio. La valutazione includeva la stadiazione POP-Q, lo stress test con riempimento vescicale di 250 ml e valutazione del residuo post-

minzionale. Le pazienti hanno anche completato il questionario I-QOL ed il questionario PGI-S. Le pazienti hanno anche risposto alla domanda: “siete soddisfatte dell’intervento chirurgico?” usando una scala di Likert a 5 punti (1- completamente insoddisfatte; 2 – insoddisfatte; 3 – né insoddisfatte né soddisfatte; 4 – soddisfatte; 5 – completamente soddisfatte). Le pazienti che hanno rifiutato di sottoporsi all’esame uro ginecologico o quelle che non si sono presentate alla visita programmata, sono state intervistate telefonicamente da un investigatore indipendente non coinvolto nella prima parte dello studio.

L’*endpoint* primario a 5 anni è stato il tasso di successo riportato dalle pazienti basato sulla risposte: “molto migliore/migliore” al PGI-I. Altre risposte a questo questionario sono state considerate come fallimenti. *Endpoint* secondari sono stati il tasso di cura oggettiva (definito come stress test negativo), la soddisfazione delle pazienti (definita come un punteggio ≥ 4 sulla scala Likert), il miglioramento della qualità della vita (definito come un aumento del punteggio ≥ 20 sul punteggio totale del questionario I-QOL), il tasso di re-intervento e le complicanze tardive.

L’analisi statistica è stata effettuata utilizzando il

programma Statistical Package for Social Science, versione 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). La distribuzione dei dati per le variabili continue è stata valutata con il test di Shapiro-Wilk. Per il confronto delle variabili parametriche tra gruppi e nell'ambito dei gruppi sono stati utilizzati i test t di Student per dati non appaiati ed appaiati, rispettivamente. Per analizzare le differenze dei parametri non parametrici tra i gruppi e nell'ambito dei gruppi, sono stati utilizzati i test di Mann-Whitney e Wilcoxon, rispettivamente. L'efficacia dei dispositivi è stata valutata utilizzando il test u unilaterale di non-inferiorità [Yang X et al 2012]. Le differenze tra le proporzioni tra i gruppi per gli *endpoint* secondari sono state valutate con il test del χ^2 . La significatività statistica è stata fissata per un $p < 0.05$.

4.3 Risultati

120 pazienti delle 154 inizialmente incluse nello studio (78%; TVT-O: 62; TVT-Secur: 58) sono state valutate soggettivamente. Inoltre, un sottogruppo di 84 pazienti (54.4% della coorte originale; TVT-O: 46; TVT-Secur: 38) sono state valutate anche oggettivamente. Nella figura 30 è ripostato lo schema CONSORT dello studio. Il follow-up mediano

è stato di 63 mesi (range 60-72). Le caratteristiche di base delle pazienti incluse nello studio sono riportate nella tabella 6. Non abbiamo riscontrato differenze tra i gruppi. I dati perioperatori sono riportati nella Tabella 6. I tempi operatori e quelli necessari alla prima minzione spontanea sono risultati significativamente ridotti nel gruppo della TVT-Secur ($p < 0.05$). Nel gruppo della TVT-Secur si è osservato un caso di sanguinamento grave (> 250 ml).

	TVT-O (n = 77)	TVT-Secur (n = 77)
Età (anni)	60.4 ± 8.4	56.9 ± 7.2
BMI (kg/m ²)	28.8 ± 6.0	27.1 ± 2.9
Menopausa	65 (84.4%)	66 (85.7)
Parità	2 [0–4]	2 [0–3]
Q-tip test	64.3 ± 11.5	50.3 ± 14.1
VLPP (cm H ₂ O)	92.3 ± 12.7	94.5 ± 11.3
Qmax (mL/s)	33.1 ± 15.3	28.8 ± 12.6
Volume urinario (mL)	345 ± 128	358 ± 157
Residuo post-minzionale (mL)	29 ± 16.2	34.7 ± 17.4
Tempo operatorio (min)	12 ± 3.1	7.8 ± 2.5*
Tempo alla prima minzione (mins)	88.5 ± 35.6	58.8 ± 20.5*
Perdita ematica stimata		
Lieve	64 (93.9%)	54 (84.4%)
Moderata	4 (6.1%)	9 (14.1%)
Grave	0	1 (1.6)

BMI = Body mass index.

* $p < .05$ vs. TVT-O.

Tabella 6. Caratteristiche delle pazienti e dettagli operatori. I valori sono ripostati come media ± DS, mediana [range] o n (%).

Nell'analisi per-protocollo, non abbiamo osservato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda i tassi di cura soggettiva 5 anni dopo l'intervento chirurgico (Tabella 7). 49 donne (79%) nel gruppo della TVT-O e 37 (63.8%) in quello della TVT-Secur ($p = 0.04$ – test di non inferiorità; RR 1.239, IC95% 0.965-1.561) hanno riportato di essere “molto migliorate” o “migliorate” sul questionario PGI-I. Non si è osservato un declino dei tassi di cura durante il periodo di follow-up, ma la TVT-Secur ha mostrato una riduzione maggiore dei tassi rispetto alla TVT-O (dal 75% al 64% rispetto ad una riduzione dall'80% al 79%) [Tommaselli et al., 2013a].

Diverse analisi sono state effettuate per la gestione dei drop-out (valori mancanti considerati come fallimenti o come successi) (Tabella 7). L'analisi *intention-to-treat* ha mostrato un tasso di successo soggettivo inferiore per la TVT-Secur che ha quasi raggiunto la significatività statistica (63.6% vs. 48.1%; $p = 0.049$).

	Successo (n[%])		RR (95% CI)	p
	TVT-O	TVT-Secur		
PGI-I (n = 120)	49 (79.0%)	37 (63.8%)	1.239 (0.965–1.561)	.040
Drop-out= fallimenti (n 154)	49 (63.6%)	37 (48.1%)	1.324 (0.975–1.792)	.049
Drop-out= successi (n 154)	64 (83.1%)	56 (72.7%)	1.143 (0.950–1.792)	.008

Tabella 7. Tassi di cura soggettiva valutati per protocollo e con *intention-to-treat*.

Non sono state osservate differenze significative nella percentuale di pazienti con stress test negativo tra i due gruppi (TVT-O: 82.6%; TVT-Secur: 68.4%; $p = 0.2$), pazienti con un aumento del punteggio totale del questionario I-QOL ≥ 20 punti (TVT-O: 83.9%; TVT-Secur: 72.4%; $p = 0.1$) e pazienti con un punteggio della soddisfazione ≥ 4 (TVT-O: 72.6%; TVT-Secur: 65.5%; $p = 0.4$) (Tabella 8).

	Successo (n[%])			p
	TVT-O	TVT-Secur	RR (95% CI)	
Stress test negativo (n = 84)	38 (82.6%)	26 (68.4%)	1.201 (0.922–1.543)	0.2
I-QOL (n = 120)	52 (83.9%)	42 (72.4%)	1.158 (0.940–1.596)	0.1
Punteggio soddisfazione (n = 120)	64 (83.1%)	56 (72.7%)	1.143 (0.950–1.792)	0.4

Tabella 8. Tassi di cura oggettivi valutati per protocollo e con *intention-to-treat*.

Le complicanze intraoperatorie riscontrate sono state una lesione vaginale nel Gruppo della TVT-O ed una lesione vaginale e due rimozioni accidentali del dispositivo nel gruppo della TVT-Secur. Abbiamo sperimentato un grave episodio di sanguinamento intraoperatorio in una paziente del gruppo TVT-Secur che è stato gestito prima con compressione e poi con una sutura profonda. Le complicanze a breve e medio termine sono riportate nella tabella 9. Nessuna paziente ha riportato dolore alle cosce o all'inguine persistente o di nuova insorgenza al controllo a 5 anni.

	TVT-O (n = 66)	TVT-Secur (n = 64)	RR (95% CI)	p value
Dolore coscia/gamba	3 (4.5%)	-		
Ritenzione urinaria	2 (3.0%)	1 (1.6%)		
Esposizione <i>sling</i>	2 (3.0%)	3 (4.7%)		
Urgenza <i>de novo</i>	2 (3.0%)	4 (6.2%)		
Totale	9 (13.6%)	8 (12.5%)	1.1 (.407–2.959)	0.8

Tabella 9. Complicanze post-operatorie.

Sempre al controllo a 5 anni, non si sono osservate ulteriori esposizioni vaginali o erosioni uretrali/vescicali nelle 84 pazienti sottoposte a valutazione oggettiva, né alcuna paziente intervistata telefonicamente ha riportato sintomatologia che potesse essere riferita ad esposizione vaginale (perdite vaginali maleodoranti, dispareunia).

Infezioni ricorrenti delle vie urinarie sono state osservate in 15 pazienti (17.8%; 9 nel gruppo della TVT-O e 6 in quello della TVT-Secur). Questi casi sono stati trattati con antibiotici. Una di queste pazienti (sottoposta a TVT-O) ha sviluppato cistocele di III grado, ma ha rifiutato l'intervento chirurgico di correzione del cistocele. Delle sei pazienti che riportavano sintomatologia di urgenza *de novo* al follow-up a 36 mesi (2 nel gruppo della TVT-O e 4 in quello della TVT-Secur), 4 erano in trattamento con farmaci anticolinergici mentre due avevano interrotto la terapia e non riferivano ulteriore sintomatologia. Ulteriori

due pazienti (una per gruppo) ha riportato urgenza *de novo* dopo il controllo a 36 mesi e sono state trattate con farmaco β_3 -adrenergico. Il residuo post-minzionale è stato di 27.0 ± 21.9 ml per la TVT-O e 23.5 ± 16 ml per la TVT-Secur ($p = 0.6$). Solo una paziente ha mostrato un residuo post-minzionale > 100 ml ed era la paziente con cistocele di III grado e infezioni ricorrenti delle vie urinarie. 24 donne (20%) sono state sottoposte a re-intervento per IUS recidivante. Nei primi tre anni, 10 pazienti hanno necessitato di intervento anti-incontinenza iterativo (4 nel gruppo della TVT-O e 6 nel gruppo della TVT-Secur), mentre ulteriori 14 pazienti sono state sottoposte ad una seconda procedura chirurgica anti-incontinenza (5 nel gruppo della TVT-O e 9 in quello della TVT-Secur) dopo il follow-up a 36 mesi. Tutte le pazienti sottoposte originariamente a TVT-Secur sono state sottoposte a TVT-O come re-intervento, mentre 7 donne originariamente sottoposte a TVT-O sono state operate con TVT retro pubica e 2 ad una seconda TVT-O. 18 pazienti ri-operate su 20 sono state curate oggettivamente (90%) mentre solo due (10%) riportavano IUS persistente e sono state sottoposte ad iniezione di *bulking agent* con miglioramento significativo della sintomatologia.

Il punteggio VAS del dolore post-operatorio (Tabella 10) è stata significativamente inferiore nel gruppo TVT-Secur 12 e 24 ore dopo la procedura. Sei mesi dopo la procedura, la VAS score del dolore non era differente tra i due gruppi. Non ci sono state significative differenze nel numero di flaconi di tramadolo utilizzati dai due gruppi (mediana: TVT-O: 0 [range 0-3]; TVT-Secur: 0 [0-1], $p = 0.4$).

	TVT-O	TVT-Secur
12 ore dopo intervento	4.5 ± 2.8	1.1 ± 0.5*
24 ore dopo intervento	2.8 ± 1.4	0.7 ± 0.2*
1 mese dopo intervento	0.8 ± 0.5	0

* $p = .05$ vs. group A.

Tabella 10. Punteggi VAS del dolore. I valori sono riportati come media Values are given as mean ± SD.

Discussione

Sebbene diversi studi randomizzati riportino un'efficacia a medio termine della TVT-Secur, alcuni che riportano risultati positivi [Bianchi-Ferraro et al., 2014; Khandwala e Jayachandran, 2012; Neuman et al., 2012; Tommaselli et al., 2013a], altri che indicano un elevato tasso di fallimenti [Angleitner-Flotzinger et al., 2014; Cornu et al., 2012; Masata et al., 2012; Palomba et al., 2014], questo è il primo studio che riporta un follow-up a 5 anni. Meta-analisi di studi

sull'efficacia a breve e medio termine della TVT-Secur hanno mostrato un'efficacia inferiore di questa *sling* a singola incisione rispetto alle *sling* medio-uretrali tradizionali (retro-pubica e trans-otturatoria) [Abdel-Fattah et al., 2011; Mostafa et al., 2014].

In questo studio abbiamo dimostrato che l'efficacia della TVT-Secur 5 anni dopo la procedura non è inferiore rispetto a quella della TVT-O. Il tasso di successo a lungo termine della TVT-Secur, però, definito dal questionario PGI-I, sembra essere inferiore rispetto a quello della TVT-O, sebbene in maniera non significativa.

Questi dati sembrano indicare che, sebbene non significativamente, l'efficacia soggettivamente valutata della TVT-Secur si riduce nel tempo in maniera superiore a quella della TVT-O. Infatti, un limiti del presente studio è la dimensione del campione di 120 pazienti, basata su di un calcolo della potenza del 70% per dimostrare una differenza del 20% nei tassi di successo. Una potenza del 70% implica un rischio del 30% di incorrere in un errore di tipo II (o beta). Ciò induce un rischio più elevato del solito di accettare fallacemente l'ipotesi nulla, ovvero che non vi siano differenze tra i due dispositivi. Con una potenza maggiore dello studio e, quindi, un campione più

ampio, lo studio avrebbe potuto dimostrare una differenza dei risultati delle due *sling*. Abbiamo effettuato ogni sforzo per contattare tutte le pazienti incluse nella coorte originale per poterle visitare presso il nostro ambulatorio o per intervistarle telefonicamente. Siamo riusciti ad avere un tasso di risposta da parte delle pazienti del 78%, che è sovrapponibile o lievemente più elevato rispetto ad altri studi [Abdel-Fattah et al., 2012; Ward et al., 2008]. A causa del limitato numero di pazienti nella coorte originale, però, non siamo riusciti a raggiungere una potenza dello studio dell'80% per questa analisi a lungo termine. Prendendo in considerazione questi aspetti statistici ed anche la rilevanza clinica del declino dell'efficacia soggettiva della TVT-Secur, nonché i vantaggi a lungo termine limitati di questo dispositivo, si può ritenere che la TVT-O potrebbe essere una scelta migliore.

Il tasso di cura oggettivo (valutato in un sottogruppo di pazienti), l'impatto a lungo termine sulla qualità della vita e la soddisfazione delle pazienti non sono sembrati essere differenti tra i due gruppi. Questa discrepanza con il dato sull'efficacia soggettiva può essere spiegata dal fatto che la valutazione oggettiva potrebbe non riflettere le attività quotidiane e, quindi, sottostimare l'incidenza della IUS ricorrente ed

inoltre anche che la qualità della vita dopo molti anni dall'intervento potrebbe non essere influenzata unicamente dalla procedura anti-incontinenza. Globalmente, entrambe le procedure hanno ricevuto un buon punteggio riguardo la soddisfazione delle pazienti, indicando un impatto simile sulla loro opinione globale.

Per quanto riguarda le differenze con altri studi che riportano un'efficacia a medio termine inferiore della TVT-Secur rispetto alla TVT-O [Angleitner-Flotzinger et al., 2014; Cornu et al., 2012; Masata et al., 2012; Palomba et al., 2014], va sottolineate che anche il follow-up a breve termine di questi studi aveva mostrato risultati non soddisfacenti, mentre gli studi randomizzati che riportavano risultati positivi a breve termine li hanno confermati anche a medio termine [Bianchi-Ferraro et al., 2012; Neuman et al., 2011; Tommaselli et al., 2010; Tommmaselli et al., 2013a]. Si può quindi ipotizzare l'esistenza di due tipi di recidiva per la TVT-Secur: fallimenti a breve termine, probabilmente correlati ad un posizionamento non corretto o a fallimento precoce della *sling*, rilevati dai follow-up sia a breve che a lungo termine e recidive a lungo termine, probabilmente dovuti ad un insufficiente funzione della *sling* nell'evitare la IUS. Questa ipotesi

sembra essere confermata dal tasso di re-intervento. Infatti, nel gruppo della TVT-Secur 5 pazienti sono state ri-operate nei primi 6 mesi dal primo intervento e solo una sino al controllo a 36 mesi. Dopo, 9 ulteriori pazienti sono state ri-operate, tutte tra i 4 e i 5 anni dal primo intervento. I re-interventi nel gruppo della TVT-O sono distribuiti in maniera più omogenea nel corso del follow-up.

Il profilo di sicurezza a lungo termine di entrambi i dispositivi sembra essere favorevole. Infatti, non abbiamo osservato nessun nuovo caso di esposizione vaginale o dolore persistente e/o cronico a cosce ed inguine in entrambe i gruppi. Questi risultati sono in accordo con altri studi a medio termine sulla TVT-O, che praticamente non hanno riportato casi di dolore cronico [Athanasίου et al., 2014; Cheng e Liu, 2012; Liapis et al., 2010a; Neuman et al., 2011; Serati et al., 2013]. Considerando che la TVT-Secur è stata sviluppata con lo scopo principale di ridurre il dolore persistente è chiaro che, a lungo termine, questo non sembra essere un vantaggio.

In un precedente studio del nostro gruppo [Tommaselli et al., 2013a], la TVT-Secur ha mostrato un'incidenza di urgenza *de novo* lievemente superiore alla TVT-O. In questo studio non abbiamo

osservato differenze nel numero di nuovi casi di urgenza *de novo* tra la TVT-O e la TVT-Secur. Ciò potrebbe far pensare che la differenza iniziale in questa complicanza potrebbe essere dovuta alla complessità della regolazione della TVT-Secur.

Questo studio ha alcuni limiti. A prescindere dalla potenza limitata dello studio, solo un sottogruppo di pazienti è stata valutata oggettivamente e ciò potrebbe aver indotto le differenze osservate tra tasso di cura oggettiva e successo soggettivo. Inoltre, lo studio si è svolto in due centri di riferimento per l'uroginecologia e potrebbe quindi mancare di validazione esterna. Un altro limite è che le donne che non si sono presentate per la valutazione oggettiva sono state intervistate telefonicamente e che, quindi, non hanno fisicamente compilato i questionari. Ciò potrebbe aver introdotto un certo bias rappresentato dall'atteggiamento dell'intervistatore. Abbiamo cercato di limitare questo bias chiedendo ad un investigatore all'oscuro del gruppo di assegnazione delle pazienti e che non è stato coinvolto nella prima parte dello studio di svolgere l'intervista. Abbiamo preferito l'approccio telefonico perché pensiamo che il processo di spedire i questionari, farli compilare dalle pazienti e poi farli rispediti dalle pazienti stesse

avrebbe potuto causare un tasso di risposta delle pazienti inferiore.

I punti di forza di questo studio sono il suo disegno randomizzato, con l'adozione di criteri di inclusione ed esclusione validi e l'uso di strumenti validati per le valutazioni oggettiva e soggettiva. Inoltre, sia la valutazione oggettiva che quella soggettiva sono state effettuate da un investigatore all'oscuro del gruppo di assegnazione delle pazienti e non coinvolto nella prima fase dello studio. Un altro punto di forza dello studio è il numero di dati sull'efficacia oggettiva che si sono riusciti a raccogliere, il che è particolarmente difficile in caso di follow-up molto prolungati.

In conclusione, la TVT-Secur non ha mostrato un tasso di successo soggettivo inferiore rispetto alla TVT-O 5 anni dopo l'intervento chirurgico, sebbene mostri un trend verso una minore efficacia. D'altro canto, considerando che il profilo di sicurezza a lungo termine è simile tra i due dispositivi, non vi sono vantaggi nell'utilizzare la TVT-Secur per il trattamento chirurgico della IUS. La TVT-O ha invece mostrato un'efficacia costante e persistente nel periodo di 5 anni di follow-up associata ad un profilo di sicurezza molto elevato.

5. Efficacia di una tecnica modificata per il posizionamento della TVT-O: studio multicentrico randomizzato, a singolo cieco di non inferiorità con follow-up a dodici mesi

(Tommaselli GA, D'Afiero A, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Efficacy of a modified technique for TVT-O positioning: a twelve-month, randomized, single-blind, multicenter, non-inferiority study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 167: 225-9)

5.1 Introduzione

I dispositivi medio-uretrali transotturatorici per l'incontinenza sono diventati notevolmente diffusi [Delorme 2001; de Leval 2003], ma implicano il rischio di dolore post-operatorio significativo all'inguine e all'anca, nonché un rischio, seppur limitato, di dolore cronico, anche grave [Waltregny e de Leval, 2009]. Inoltre, è stato segnalato che il dolore alle cosce e all'inguine risulta significativamente più frequente nella TVT-O in confronto con TVT retropubica e con le *sling* a singola incisione [Abdel-Fattah et al., 2011; Mostafa et al., 2014].

L'origine di questo dolore post-operatorio o persistente all'inguine/coscia non è completamente nota. Può essere correlato al

tipo di mesh utilizzata, all'eventuale insorgenza di infezioni, all'obesità, a lesioni nervose o muscolari ed alla posizione della paziente durante la procedura [Duckett et al., 2012]. In particolare, un ruolo importante sembra essere svolto dalla presenza della benderella negli strati muscolari, causando ipertonìa a carico dei muscoli danneggiati. La cicatrizzazione e la contrazione del nastro può essere ulteriormente responsabile di danno nervoso e/o muscolare. Inoltre, la dissezione parauretrale e la perforazione della membrana otturatoria con le forbici possono giocare un ruolo importante nella determinazione del dolore post-operatorio provato dalle pazienti trattate con TVT-O.

Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che una modifica della tecnica di posizionamento di TVT-O, con una dissezione parauretrale più limitata, una perforazione della membrana otturatoria con gli introduttori, e non con le forbici o la guida, ed una traiettoria più mediale, sembrano indurre una riduzione del dolore post-operatorio [Tommaselli et al., 2012]. Dal momento che queste modifiche sono state proposte in associazione con un dispositivo più corto [de Leval et al., 2011], si è cercato di valutare il loro impatto sulla efficacia della procedura utilizzando il tradizionale TVT-O. Abbiamo inoltre voluto

adottare uno schema di valutazione del dolore post-operatorio più completo.

5.2 Materiali e metodi

Da settembre 2010 a settembre 2011, sono state valutate 125 pazienti affette da incontinenza urinaria da sforzo (IUS). I criteri di inclusione sono stati: IUS diagnosticata da valutazione clinica e urodinamica, età > 30 anni, e precedente fallimento della riabilitazione del pavimento pelvico. I criteri di esclusione sono stati: precedente intervento chirurgico per il IUS, sintomi di vescica iperattiva isolata, prolasso degli organi pelvici > II stadio POP-Q, presenza di malattie neurologiche e gravi controindicazioni agli interventi chirurgici.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico e tutte le pazienti hanno dato il loro consenso informato a partecipare allo studio. 115 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ma 5 hanno rifiutato di sottoporsi al processo di randomizzazione e sono state quindi escluse dallo studio. Le rimanenti 110 pazienti sono state randomizzate in due gruppi con un rapporto di 1:1 utilizzando una lista di randomizzazione generata dal computer. Le pazienti del gruppo A (n = 55) sono state candidate al posizionamento del dispositivo TVT-O utilizzando la

tecnica standard, originariamente descritta da de Leval [Waltregny e de Leval, 2009] (vedi sopra), mentre quelle del gruppo B (n = 55) sono state candidate al posizionamento dello stesso dispositivo con procedura chirurgica modificata utilizzando la tecnica meno invasiva.

La sequenza di assegnazione è stata nascosta ai ricercatori che hanno valutato ed arruolato le partecipanti ed a cui hanno assegnato le buste opache e sigillate contenenti la procedura assegnata. Le buste sono state aperte la mattina della procedura. Alle pazienti è stata tenuta nascosta la procedura assegnata fino alla fine dello studio. Questo disegno di studio in singolo cieco è stato adottato per ridurre il bias conseguente alla conoscenza da parte della paziente della procedura ricevuta.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad un esame clinico preoperatorio con stadiazione del prolasso genitale (con metodica POP-Q), Q-tip test, stress-test (CST) con 250 ml di riempimento vescicale, e valutazione del residuo post-minzionale (PVR). Inoltre, tutte le pazienti hanno completato l'I-QOL, il PISQ-12, e PGI-S. Sono stati praticati altresì le prove urodinamiche, con cistomanometria e valutazione del VLPP (usando la pressione intravescicale, misurata in

posizione litotomica). È stato diagnosticato deficit sfinteriale intrinseco se la VLPP era <60 cm H₂O. Durante la fase di riempimento della cistomanometria le pazienti sono state sottoposte a stress test, sia in posizione litotomica che in piedi.

Tutte le procedure sono state eseguite da un investigatore per sito che aveva già effettuato più di 80 procedure di TVT-O tradizionali e almeno 10 procedure modificate. Tutti i soggetti hanno ricevuto una profilassi antibiotica (Cefazolina 2 g ev) immediatamente prima della procedura e hanno subito l'anestesia spinale. In entrambi i gruppi, all'inizio della procedura è stato posizionato un catetere urinario e praticata un'infiltrazione parauretrale con soluzione salina contenente lidocaina cloridrato ed adrenalina alla concentrazione di 1:250.000. La TVT-O nel gruppo A è stata eseguita secondo l'originale tecnica descritta da de Leval [de Leval, 2003] (vedi sopra).

La TVT-O nel gruppo B è stata eseguita come segue e come descritto precedentemente [Tommaselli et al., 2012; de Leval et al., 2011; Hinoul et al., 2011b]. Dopo aver eseguito la stessa incisione sagittale mediale della parete vaginale come descritto per la procedura TVT-O nel gruppo A, la dissezione parauretrale è stata effettuata solo

fino al ramo pubico ascendente, senza perforare la membrana otturatoria con le forbici o la guida (Figura 30). Dopo la perforazione della membrana otturatoria con i trocar, la guida è stata

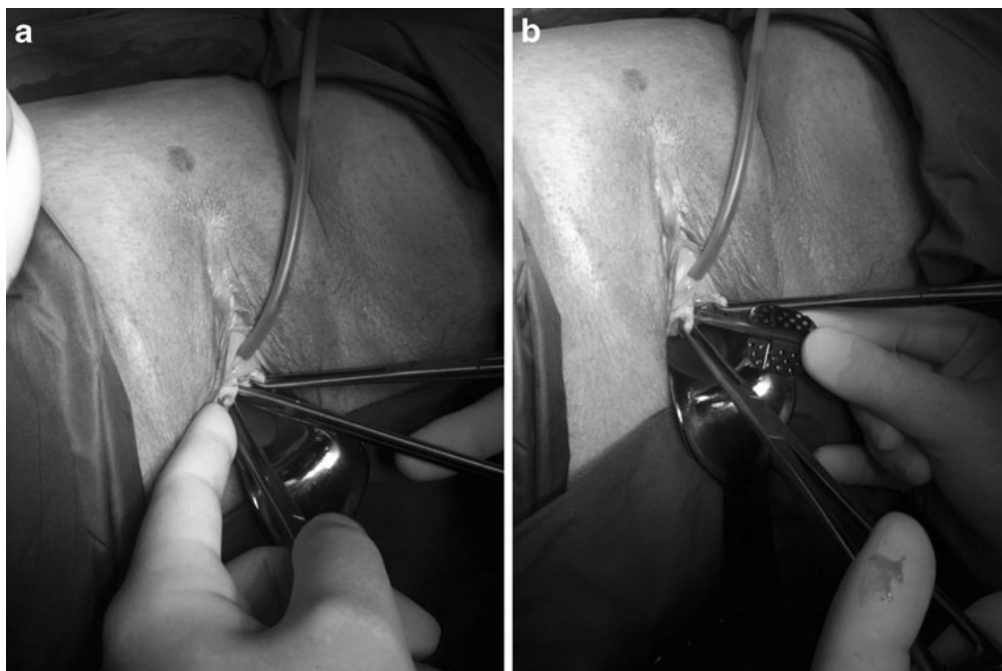


Figura 30. A. Dissezione parauretrale. B. Posizionamento della guida senza perforare la membrana otturatoria.

rimossa ed il manico dell'introduttore è stata portata in posizione verticale, venendo poi l'introduttore stesso ruotato attorno al ramo pubico inferiore. Il contatto osseo è stato mantenuto costantemente durante l'inserimento, garantendo uno stretto passaggio intorno alla struttura ossea, con la punta del trocar che fuoriusciva a livello cutaneo 0,5-1 cm lateralmente alle pliche crurali, più medialmente rispetto ai

punti di uscita descritti per la tecnica tradizionale (figura 31).

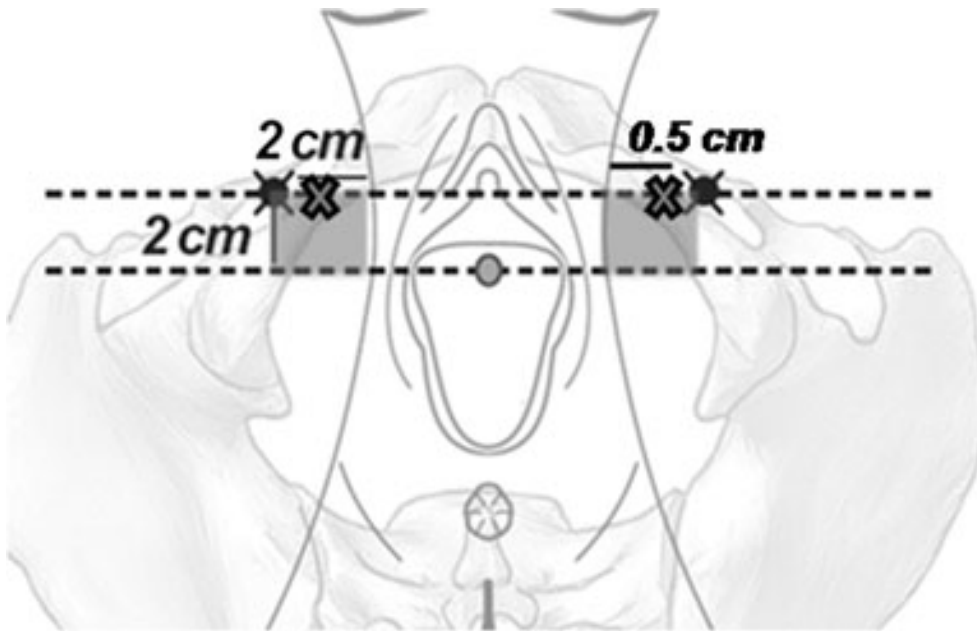


Figura 31. Fori di uscita delle due tecniche. La tecnica tradizionale prevede fori di uscita 2 cm lateralmente la plica inguino-crurale, mentre quella modificata 0,5-1 cm.

Durante la procedura non sono stati effettuati nè cistoscopia né stress-test. Il catetere urinario è stato lasciato in sede per 24 h dopo la procedura. Sono stati registrati la durata della procedura, i livelli di emoglobina e le complicanze intraoperatorie. Il dolore post-operatorio è stato valutato utilizzando una scala analogica visiva (VAS) da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore possibile), 1, 3, 6, 12 e 24 ore dopo la procedura e ne è stata registrata la localizzazione. L'analgésico

(tramadolo cloridrato 50 mg i.m.) è stato somministrato solo su richiesta della paziente e ne è stato registrato il numero totale di fiale. In assenza di complicanze, le pazienti sono state dimesse dall'ospedale il giorno dopo la procedura.

I soggetti partecipanti allo studio sono stati seguiti per 12 mesi dopo la procedura, quando hanno completato IQOL, PISQ-12, IGP-S e il *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) [Lee KS et al 2008]. Le pazienti sono state sottoposte a prove urodinamiche e valutazione del PVR ed allo stress test. Sono stati inoltre registrati la comparsa di qualsiasi nuova complicanza ed il punteggio VAS del dolore. L'assenza di perdite urinarie durante stress-test con riempimento vescicale di 250 ml e stress-test negativo durante la fase di riempimento alla cistomanometria sono stati considerati come parametro di cura oggettiva. La valutazione del parametro di cura oggettiva è stata eseguita da un osservatore cieco.

L'*endpoint* primario è stato il tasso di guarigione oggettivo 12 mesi dopo la procedura. Abbiamo scelto uno studio di non inferiorità [Yang et al., 2012] per la valutazione dell'*endpoint* primario sulla base di un precedente studio focalizzato principalmente sulla valutazione del

dolore [Tommaselli et al., 2012]. In quello studio, abbiamo osservato un tasso di guarigione del 96% per la tecnica tradizionale e del 91% per la tecnica modificata. Considerando un margine di non-inferiorità del 10%, abbiamo calcolato che sarebbe stato necessario un campione di 70 pazienti (35 per gruppo) per rifiutare l'ipotesi nulla (H_0 : tecnica modificata; tecnica tradizionale $\geq 0,10$) a favore della ipotesi alternativa (H_1 : tecnica modificata; tradizionale tecnica $< 0,10$), con una potenza statistica dell' 80%. Questi calcoli sono stati effettuati prendendo in considerazione un errore alfa del 5%. Ipotizzando un tasso di drop-out del 20%, abbiamo puntato ad un reclutamento di almeno 45 pazienti per gruppo. End-point secondari sono stati il punteggio VAS del dolore, il numero di fiale di analgesici somministrati, i punteggi dei questionari e le complicanze intra- e postoperatorie. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il pacchetto statistico SPSS versione 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). La distribuzione dei dati è stata valutata con il test di Shapiro-Wilk. L'*endpoint* primario è stato valutato utilizzando un test di non inferiorità. Le differenze dei punteggi VAS e QoL tra e nell'ambito dei gruppi sono state valutate con il test t di Student per dati non appaiati e appaiati, rispettivamente. Per valutare le differenze nei

punteggi VAS del dolore, abbiamo utilizzato l'ANOVA per misure ripetute con correzione di Bonferroni. Le differenze nel numero di fiale di analgesici somministrati e nei valori PGI-I e PGI-S sono state valutate con il test di Mann-Whitney, mentre le differenze tra i punteggi basale e post-operatorio del PGI-S sono state valutate con il test di Wilcoxon.

Abbiamo svolto diverse analisi per valutare l'endpoint primario, tra cui un'analisi per protocollo escludendo i drop-out ed un'analisi intention-to-treat, considerando tutti i drop-out come fallimenti o successi.

5.3 Risultati

Tutte le 110 pazienti hanno ricevuto il trattamento loro assegnato. Tre pazienti nel gruppo A e 10 pazienti nel gruppo B non si sono sottoposte alla visita di follow-up a 12 (Fig. 32). Non abbiamo osservato nessuna differenza statisticamente significativa nelle variabili di base tra i due gruppi (Tabella 11). Quattro pazienti del gruppo A e cinque nel gruppo B hanno mostrato uno stress test positivo 12 mesi dopo l'intervento chirurgico. I tassi di cura, quindi, secondo l'analisi per protocollo, sono risultati del 92,3% nel gruppo A e dell'88,8% nel gruppo B (Tabella

12), differenza statisticamente non significativa ($p < 0.05$).

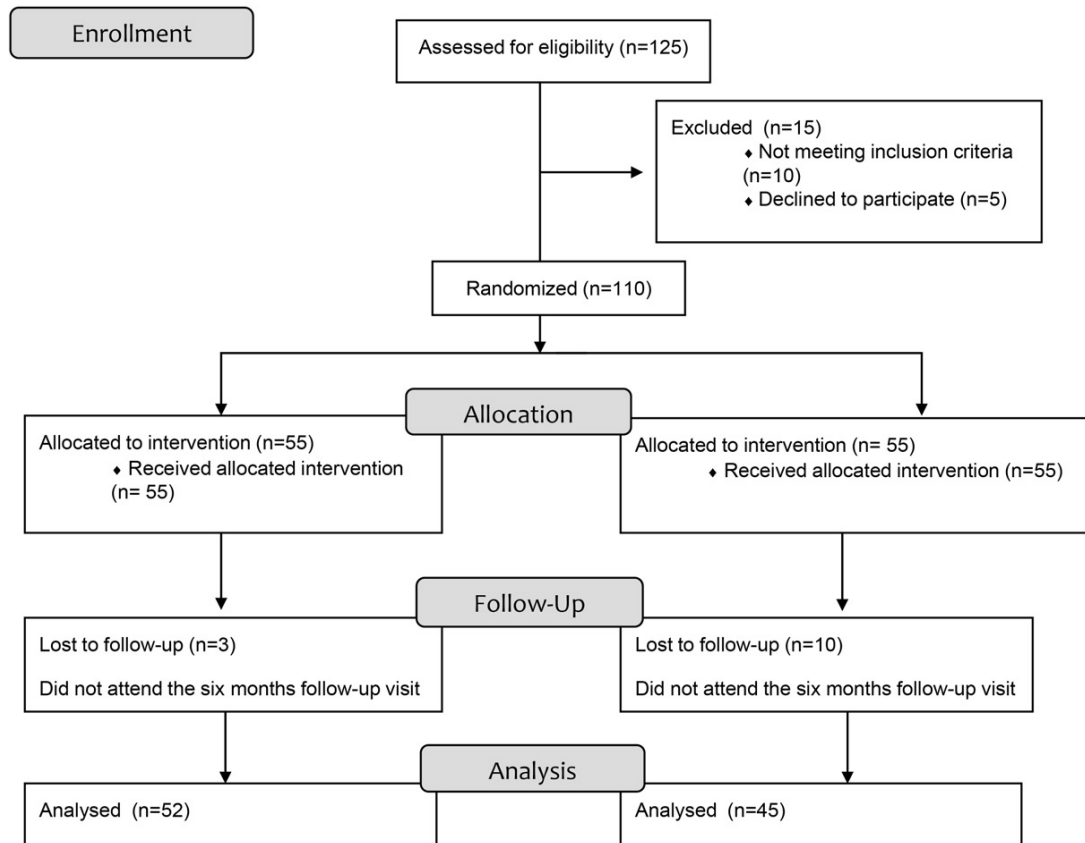


Figura 32. Flusso delle pazienti nello studio.

	TVT-O (n = 55)	TVT-O mod (n = 55)
Età (anni)	59.6 ± 7.1	62.5 ± 8.1
Parità (mediana [range])	2 [0-4]	2 [0-5]
BMI (kg/m ²)	26.0 ± 3.1	27.8 ± 4.0
VLPP (cm H ₂ O)	85.1 ± 10.4	84.9 ± 14.9
MUCP (cm H ₂ O)	82.9 ± 16.2	88.1 ± 20.2
PGI-S preoperatorio (mediana [range])	4 [2-4]	4 [2-4]
Tempo peratorio (mins)	8.1 ± 1.9	7.6 ± 1.2
Δ livelli Hb (g/dL)	-1.0 ± 0.2	-0.7 ± 0.1
Complicanze intraoperatorie	-	-

Tabella 11. Caratteristiche delle pazienti e performance operatorie. I valori sono riportati come media ± DS o mediana [range].

	Cured	Failed	p
TVT-O (n = 52)	48 (92.3%)	4 (7.7%)	0.02
TVT-O mod (n = 45)	40 (88.8%)	5 (11.1%)	
TVT-O (drop-outs = fallimenti)	48 (87.3%)	7 (12.7%)	0.04
TVT-O mod (drop-outs = fallimenti)	40 (72.7%)	15 (27.3%)	
TVT-O (drop-outs = successi)	51 (92.7%)	4 (7.3%)	0.006
TVT-O mod (drop-outs = successi)	50 (90.9%)	5 (9.1%)	

Tabella 12. Tassi di cura obiettivi ed analisi dei dati mancanti dei drop-out. I valori sono riportati come n (%)

L'analisi intention-to-treat non ha mostrato differenze tra i due gruppi, considerando i drop-out come successi o come fallimenti (Tabella 12). Nessuna paziente in entrambi i gruppi ha mostrato un PVR > 100 ml ad entrambe le visite di follow-up.

Nessuna differenza è stata osservata nel punteggio PGI-S tra i due gruppi, sia alla valutazione basale che 12 mesi dopo la

procedura (Tabella 13). Il punteggio di PGI-S è risultato significativamente inferiore (indicando quindi un miglioramento della sintomatologia) 12 mesi dopo l'intervento in entrambi i gruppi ($p < 0,001$; Tabella 13). I punteggi PGI-I sono stati simili nei due gruppi a 12 mesi di follow-up (Tabella 13). 45 pazienti nel gruppo A (81,8%) e 39 nel gruppo B (70,9%) hanno risposto “notevolmente migliorata”, “molto migliorata” o “migliorata” al questionario PGI-I, ottenendo così un tasso di fallimento soggettivo del 18,2% (10/55) nel gruppo A e del 29,1% (16/55) nel gruppo B, rispettivamente. L'analisi intention-to-treat non ha mostrato differenze significative ($P = 0,12$) nei tassi di cura soggettiva.

	Group A (n = 55)	Group B (n = 55)
PGI-S basale	4 [3–4]	4 [3–4]
PGI-S a 12 mesi	1 [0–2]*	1 [0–2]*
PGI-I	1 [1–2]	1 [0–2]
Punteggio VAS del dolore a 1 mese	0.5 ± 0.2	0.2 ± 0.08
N. fiale analgesico	0 [0–3]	0 [0–2]

* $p < 0.001$ vs. basal.

Tabella 13. Outcome riportati dalle pazienti, punteggio VAS del dolore ad un mese e numero di fiale di analgesic somministrate. I valori sono riportati come media \pm DS e mediana [range].

Il punteggio I-QOL è risultato significativamente aumentato (indicando quindi un miglioramento della qualità della vita) nel post-

operatorio in entrambi i gruppi (51,2 15,1 vs. 53,7 21,2; $p < 0,001$; Fig. 33), ma nessuna differenza è stata rilevata tra i gruppi prima o dopo l'intervento (prima: 51,2 vs 12,1 53,7 16,2, $p = 0,6$; 12 di valutazione mesi: 98,7% 25,1 vs 96,6% 23,3, $p = 0,7$). Il punteggio PISQ-12 ha mostrato un leggero calo, sebbene non significativo, dopo l'intervento in entrambi i gruppi (gruppo A: $P = 0,3$; gruppo B: $P = 0,7$; Fig. 33). Non sono state osservate differenze tra i gruppi prima o dopo l'intervento per quanto riguarda i punteggi di questo questionario.

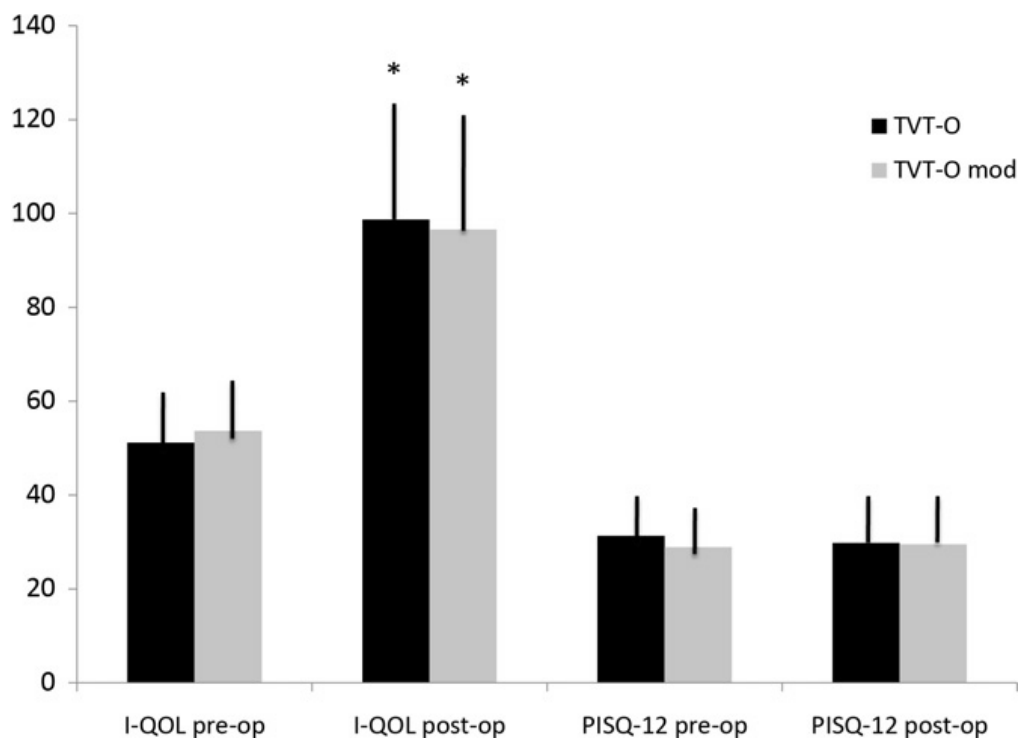


Figura 33. Questionari I-QOL e PISQ-12. * $p < 0,001$

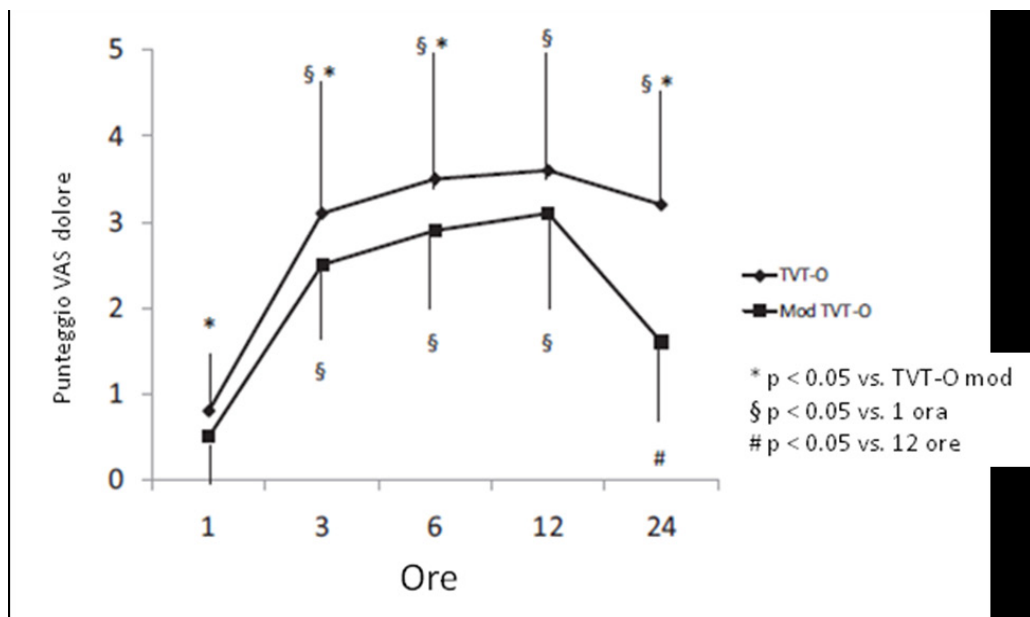


Figura 34. Punteggio VAS del dolore post-operatorio.

Tutte le pazienti che hanno riportato dolore lo hanno riferito all'inguine, con l'eccezione di tre pazienti nel gruppo A che hanno anche riferito dolore vaginale ed all'anca. Il dolore post-operatorio è stato valutato in tutte le pazienti. Il dolore è risultato significativamente minore nel gruppo B rispetto al gruppo A ad ogni tempo valutato, eccetto 12 ore dopo l'intervento (Fig. 34). Inoltre, nel gruppo A, il punteggio VAS del dolore 1 ora dopo l'intervento era significativamente maggiore rispetto agli altri tempi valutato. Nel gruppo B, il punteggio VAS del dolore era significativamente maggiore 3, 6, e 12 h dopo l'intervento rispetto al valore basale. Dodici mesi dopo la procedura, il dolore era significativamente ridotto rispetto ai valori

post-operatori in entrambi i gruppi ($p < 0.001$), ma non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi (Tabella 13). Non sono state osservate differenze significative tra i i due gruppi nel numero di fiale di analgesici somministrati ($p = 0,1$) (Tabella 13).

Non abbiamo rilevato complicanze intraoperatorie. 2 pazienti, una per ciascun gruppo, hanno manifestato lieve ritenzione urinaria postoperatoria (PVR: 150 ml) risoltasi spontaneamente entro 48 ore. Le complicanze post-operatorie sono state un' erosione della *sling* nel gruppo A (1,9%) e due infezioni del tratto urinario, una nel gruppo A e una nel gruppo B. Due pazienti del gruppo A (2/55; 3,6%) e una da gruppo B (1/55, 1,8%) hanno riferito urgenza de novo che è stata adeguatamente gestita con farmaci anti-colinergici.

3.4 Discussione

In questo studio, le modifiche apportate alla tecnica tradizionale per il posizionamento di TVT-O mirate a ridurre il dolore post-operatorio non sembrano ridurre l'efficacia di questa procedura. De Leval et al. hanno suggerito le stesse modifiche da utilizzare in associazione con una benderella di lunghezza ridotta [de Leval et al.,

2011], mostrando una riduzione significativa del dolore postoperatorio. Abbiamo dimostrato che le stesse modifiche utilizzando il dispositivo TVT-O tradizionale causa minor dolore 24 ore dopo la procedura, suggerendo che, almeno in parte, questa riduzione può essere dovuto alla tecnica stessa [Tommaselli et al., 2012].

La procedura originale proposta da de Leval e coll. per il posizionamento della benderella modificata ha una traiettoria leggermente diversa [de leval et al., 2011; Hinoul et al., 2011b]. Questo sembra essere dovuto al fatto che è l'introduttore, e non le forbici o la guida, che perfora la membrana otturatoria. Ciò consente una più rapida rotazione del trocar intorno al ramo pubico, un percorso meno obliquo attraverso il muscolo otturatorio esterno ed una distanza minore rispetto alla tecnica tradizionale [Hinoul et al., 2011b]. Questa diversa traiettoria, insieme alle altre modifiche, potrebbero avere un effetto negativo sull'efficacia della TVT-O. I dati raccolti in questo studio sembrano contraddire questa ipotesi e sono in accordo con i dati anatomici riportati da Hinoul et al. [Hinoul et al., 2011b]. Questi autori hanno riscontrato che la traiettoria modificata utilizzata con la versione accorciata della TVT-O non aveva effetto sull'attraversamento sia di

strutture tendinee che muscolari dei muscoli adduttori.

La tecnica modificata ha indotto una riduzione significativa del dolore post-operatorio [Tommaselli et al., 2012]. In questo studio abbiamo optato per una valutazione dettagliata del dolore post-operatorio, a diversi tempi, osservando una significativa riduzione del dolore nel gruppo con tecnica modificata, con l'eccezione di 12 ore dopo l'intervento. Questo dato sembra suggerire che la tecnica modificata, in effetti, abbia un effetto nel ridurre il dolore post-operatorio. In un nostro precedente studio, la riduzione del dolore era significativa solo 24 ore dopo la procedura. Abbiamo sostenuto che questa osservazione poteva essere dovuta all'effetto dell'anestesia locale nella soluzione ischemizzante. La valutazione di tempi precedenti e differenti eseguiti in questo studio sembra escludere questa ipotesi. Un'ipotesi alternativa che possa spiegare il dato che indica lo stesso livello di dolore 12 ore dopo l'intervento è che il maggiore dolore post-operatorio osservato nelle prime ore dopo la procedura nel gruppo di tecnica tradizionale possa aver indotto i pazienti a richiedere l'analgesia intorno alla dodicesima ora di valutazione del dolore. Il numero di flaconi di analgesico non è risultato

significativamente differente tra i due gruppi. Questa discrepanza può essere dovuta al fatto che il numero complessivo non è stato diverso, ma i tempi di amministrazione si. Inoltre, le differenze osservate nel dolore possono essere rilevanti da un punto di vista statistico ma non clinico. Infatti, il livello di dolore post-operatorio era basso in entrambi i gruppi e la maggior parte delle pazienti non ha avuto bisogno della somministrazione di analgesici. D'altra parte, riteniamo che l'entità della riduzione del dolore che è possibile ottenere utilizzando lo stesso dispositivo ed una tecnica facilmente adottabile possa avere un impatto significativo nella pratica clinica, aumentando l'accettabilità della procedura senza un aumento dei costi.

Considerando che la modifica della traiettoria dei trocars ha un impatto minimo sulla struttura muscolare coinvolta nel passaggio della rete, la riduzione del dolore post-operatorio può essere probabilmente dovuta alla limitata dissezione parauretrale che viene eseguito solo fino ad incontrare il ramo dell'osso pubico ed evitando la perforazione della membrana otturatoria con forbici e/o la guida.

Queste modifiche non dovrebbero avere alcun impatto sul dolore persistente e/o cronico, che sembra essere correlato alla presenza della

protesi nei diversi strati muscolari sino alla cute. Per verificare questa ipotesi sono necessari ulteriori studi con un follow-up più lungo utilizzando la protesi modificata e accorciata adottando un corretto *endpoint*, ovvero l'incidenza di dolore persistente.

Riconosciamo che questo studio è limitato dal numero limitato di pazienti e che le differenze che abbiamo osservato a livello di dolore possono essere dovute solo al caso. Vorremmo far notare, però, che l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare se le modifiche alla tecnica della TVT-O dessero risultati simili alla tecnica tradizionale in termini di tassi di guarigione oggettivi.

In conclusione, la dissezione parauretrale minima, evitare di perforare la membrana otturatoria con le forbici e con la guida ed una traiettoria più mediale nel posizionamento del dispositivo di TVT-O possono ridurre il dolore post-operatorio e sembrano avere un'efficacia simile rispetto alla tecnica tradizionale, almeno a breve termine.

6. Efficacia e sicurezza della TVT trans-otturatoria

Abbrevo™ in donne normopeso rispetto a donne

sovrappeso affette da incontinenza urinaria da sforzo

(Tommaselli GA, Napolitano V, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Efficacy and safety of the trans-obturator TVT-Abbrevo device in normal weight compared to overweight patients affected by stress urinary incontinence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 197: 116-119)

6.1 Introduzione

Le *sling* trans-otturatorie sono diventate un'opzione valida per il trattamento chirurgico della IUS, con tassi di cura simili alla TVT retropubica e minori complicanze [Novara et al., 2010; Tommaselli et al., 2015; Novara et al., 2008].

Per ridurre il dolore alle cosce e all'inguine correlati all'approccio trans-otturatorio [Tommaselli et al., 2015; Novara et al., 2008], è stato sviluppato un dispositivo trans-otturatorio *inside-out* modificato con una lunghezza della *sling* di 12 cm (TVT-Abbrevo) per ridurre la quantità di materiale protesico lasciato nel corpo della paziente e, in associazione a modifiche della tecnica operatoria originale, per ridurre il dolore post-

operatorio. Questa sling attraversa la membrana otturatoria ed il muscolo otturatorio esterno ma non gli strati muscolari più superficiali (Figura 35) [Hinoul et al., 2011b]. E' stato dimostrato che questo dispositivo ha tassi di cura simili alla TVT-O originale ma causa significativamente minor dolore post-operatorio [de Leval et al., 2011; Waltregny e de Leval, 2012].

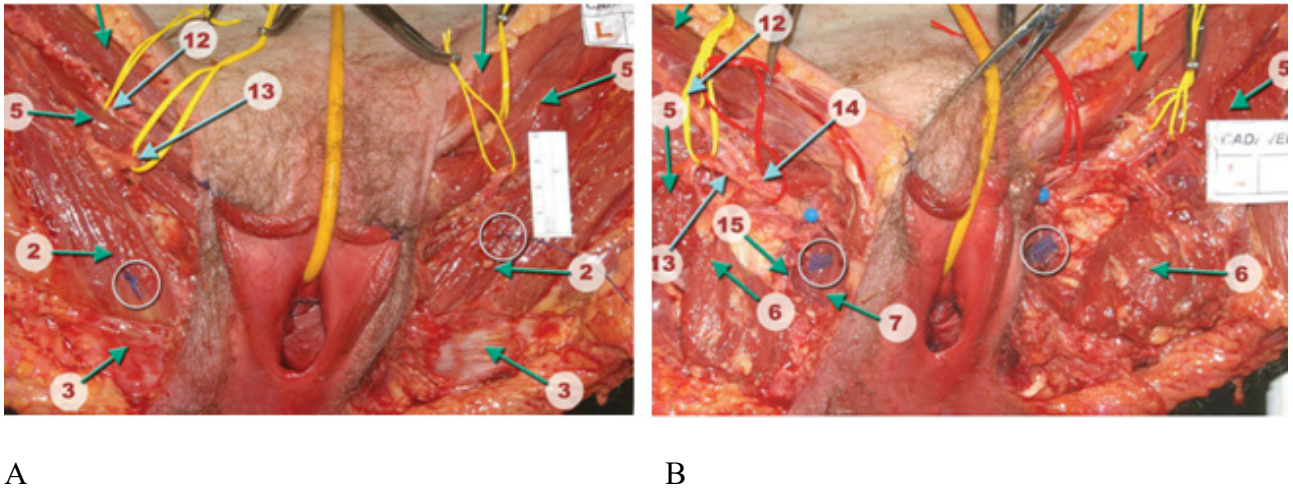


Figura 35. Studio anatomico su cadavere di confronto tra TVT-O e TVT-Abbrevio.
A. Livello del muscolo adduttore magno. B. Livello della membrana otturatoria.

L'obesità è un problema epidemico a livello dei paesi industrializzati, i cui tassi possono raggiungere il 30% nelle popolazioni degli Stati Uniti e dell'Europa [NHANES, 2015]. In questi soggetti, l'incontinenza urinaria è un problema frequente [Richter et al., 2005]. I

soggetti sovrappeso ed obesi rappresentano quindi una percentuale significativa di pazienti che vengono sottoposte ad intervento di *sling* medio-uretrale. I risultati degli interventi anti-incontinenza con *sling* sono contraddittori [Serati et al., 2012; Jun et al., 2012; Hellberg et al., 2007; Miranda et al., 2012; Liu et al., 2011; Killingsworth et al., 2009; Mohamad Al-Ali et al., 2013; Jeong et al., 2014; Hwang et al., 2012; Esin et al., 2011; Tchev et al., 2010; Pereyra et al. 2015; Brennand et al., 2014; Heinonen et al., 2013].

Considerando che non vi sono dati sull'impatto dell'indice di massa corporea (BMI) sull'efficacia e sulla sicurezza della TVT-Abbrevio, lo scopo di questo studio retrospettivo è stato di valutare se questa nuova *sling* abbia risultati simili in pazienti normopeso e sovrappeso.

6.2 Materiali e metodi

Abbiamo valutato le cartelle cliniche di tutte le pazienti sottoposte da settembre 2011 a marzo 2014 a TVT-Abbrevio per il trattamento chirurgico della IUS in due centri uroginecologici che avevano completato il follow-up ad un anno.

I criteri di inclusione sono stati: IUS diagnosticata tramite valutazione clinica ed esame uro dinamico, età > 40 anni, follow-up ad un anno completato. I criteri di esclusione sono stati: pregresso trattamento chirurgico e/o farmacologico della IUS, incontinenza urinaria da urgenza isolata o predominante, iperattività detrusoriale, prolasso genitale $\geq 2^{\circ}$ stadio POP-Q e gravi controindicazioni agli interventi chirurgici.

205 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono state quindi incluse nello studio. Queste pazienti sono state suddivise in due gruppi sulla base della BMI secondo la definizione di obesità e sovrappeso dell'OMS [WHO, 2015]: donne con un BMI < 25 kg/m² (gruppo normopeso, n = 105) e donne con un BMI ≥ 25 kg/m² (gruppo sovrappeso, n = 100). 46 pazienti del gruppo sovrappeso avevano un BMI ≥ 30 kg/m² e sono state quindi considerate obese.

La valutazione pre-operatoria ha incluso la raccolta dell'anamnesi, l'esame obiettivo con stadiazione POP-Q, prove uro dinamiche, stress test con riempimento vescicale a 250 cc., valutazione del residuo post-minzionale ed esame emocromocitometrico. Inoltre, le pazienti hanno completato i questionari *Incontinence-Quality of Life* (I-

QOL), *International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form* (ICIQ-SF) [Bushnell et al., 2005] e *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S) [Meschia et al., 2009].

Tutte le procedure sono state effettuate da due sperimentatori che avevano già effettuato almeno 10 interventi con TVT-Abbrevio prima del periodo considerato in questo studio. Tutti i soggetti hanno ricevuto antibiotico-profilassi (cefazolina 2 g e.v.) immediatamente prima dell'intervento e sono stati sottoposti ad anestesia spinale sub-aracnoidea. Le pazienti sono state cateterizzate ed all'inizio della procedura è stata effettuata idrodissezione parauretrale con soluzione salina contenente lidocaina idrocloruro ed adrenalina alla diluizione di 1:250000.

La procedura di posizionamento della TVT-Abbrevio è stata eseguita come descritto da de Leval [de Leval et al., 2011]. Dopo aver effettuato un'incisione sagittale della parete vaginale anteriore partendo 1 cm prossimalmente al meato uretrale e prolungatola causalmente per 1 cm, è stata effettuata dissezione parauretrale sino al ramo pubico senza perforare la membrana otturatoria con le forbici o la guida. Dopo aver perforato la membrana otturatoria con l'introduttore del dispositivo, la

guida è stata rimossa ed il manico dell'introduttore è stato ruotato medialmente e verso il basso in una posizione vertical, ruotandolo intorno al ramo pubico inferiore e mantenendo costantemente il contatto con l'osso. Ciò ha assicurato un passaggio molto prossimale intorno alla struttura ossea e la punta dell'introduttore fuoriusciva a livello della cute 0.5-1 cm lateralmente alla piega inguinale in posizione più mediale rispetto alla TVT-O tradizionale. Non sono stati effettuati cistoscopia né stress test intraoperatori.

Il catetere vescicale è stato lasciato in posizione per 24 ore dopo l'intervento. Durante l'intervento sono stati rilevati la durata della procedura e l'insorgenza di complicanze intra-operatorie. Il dolore post-operatorio è stato valutato con una scala visuale analogica (VAS) da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore possibile) 12 e 24 ore dopo l'intervento. L'analgesia post-operatoria è stata somministrata solo su richiesta della paziente ed era rappresentata da 1 g di paracetamolo per via orale e, se non efficace, da 100 mg e.v. di tramadolo idrocloruro, ripetuto ogni 8 ore, se necessario. La quantità totale di analgesici somministrati a ciascuna paziente sono stati registrati. In assenza di complicanze, le pazienti sono state dimesse il giorno dopo la procedura.

I controlli post-operatori sono stati effettuati una settimana dopo le dimissioni e 1, 3, 6 e 12 mesi dopo l'intervento. Il follow-up ad un anno è consistito nell'esecuzione dello stress test con riempimento vescicale a 250 cc. per valutare il tasso di cura oggettiva (definita come assenza di perdita allo stress test) e nella compilazione dei questionari ICIQ-SF e I-QOL. Le risposte "molto migliore" o "migliore" date al questionario PGI-I sono state considerate come cura soggettiva.

Gli *endpoint* primari dello studio sono stati i tassi di cura oggettiva e soggettiva 12 mesi dopo l'intervento. Gli endpoint secondari sono stati i punteggi VAS del dolore, il numero di fiale di analgesici somministrate e le complicanze intra- e post-operatorie.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando lo Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versione 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). La distribuzione dei dati è stata effettuata col il test di Shapiro-Wilk. Le differenze tra le variabili categoriche è stata eseguita con il test del χ^2 . Le differenze nelle variabili continue sono state valutate con il test t di Student per test appaiati e non appaiati. Le differenze nel numero di fiale di analgesici somministrate e nei punteggi dei questionari PGI-S e PGI-I, che hanno mostrato una distribuzione

non normale, sono state valutate con il test di Mann-Whitney. Le differenze tra i valori del questionario PGI-S all'inizio dello studio e al follow-up di 12 mesi sono state valutate con il test di Wilcoxon.

6. 3 Risultati

Il follow-up medio è stato di 18.3 ± 4.3 mesi. Le caratteristiche di base sono risultate simili nei due gruppi, ad eccezione del BMI (Tabella 14).

	Normopeso Sovrappeso (n = 105)	(n = 100)
Età (anni)	55.9 ± 6.4	58.5 ± 7.6
Parità	2 [0–4]	3 [0.4]
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 2.1	$28.6 \pm$
5.6*		
Menopausa	81 (77.1)	80 (80)
HRT	15 (14.3)	18 (18)
ICIQ-SF	6.3 ± 3.2	6.9 ± 3.1
I-QOL	42.3 ± 1.3	38.7 ± 3.2
PGI-S	4 [2–4]	4 [2–4]
VLPP (cm H ₂ O)	83.6 ± 11.5	$89.2 \pm$
15.4		
Tempo operatorio (min)	9.6 ± 2.3	11.3 ± 4.3
D Hb	-1.1 ± 0.3	-1.0 ± 0.4
Complicanze intraoperatorie		
Lesione vaginale	1	-

* $p < .0001$ vs.

Tabella 14. Caratteristiche delle pazienti e dettagli operatori. I valori sono ripostati come media \pm DS, mediana [range], o numero (%).

101 pazienti (96.2%) nel gruppo delle normopeso e 94 (94%) in quello delle sovrappeso sono risultate curate secondo la definizione di cura oggettiva ($p = 0.5$) (Tabella 15). Il tasso di cura soggettiva delle donne normopeso è stato del 90.5% (95 pazienti), mentre quello delle donne sovrappeso è stato dell'88% (88 pazienti) ($p = 0.57$) (Tabella 15). Considerando la definizione dell'OMS, 46 pazienti nel gruppo sovrappeso (46%) erano obese con un BMI medio di $33. \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ rispetto a 54 donne in sovrappeso (54%; BMI medio $26.5 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$). Il tasso di cura oggettiva delle pazienti obese è risultato essere del 91.3% (42 pazienti), simile a quello delle donne sovrappeso (52 pazienti, 96.3%; $p = 0.3$) (Tabella 16). Il tasso di cura soggettiva è stato dell'87% (40 pazienti) tra le donne obese e del 90.7% (49 donne) tra quelle sovrappeso ($p = 0.6$) (Tabella 16). Sia il tasso di cura oggettivo che quello soggettivo delle donne obese e sovrappeso non erano significativamente diversi da quelli delle donne normopeso (Tabella 16), sebbene il tasso di cura oggettiva nelle donne obese era inferiore rispetto alle donne normopeso e quelle sovrappeso.

	Normopeso (n = 105)	Sovrappeso (n = 100)	OR [IC95%]	p
Tasso di cura soggettivo	101 (96.2)	94 (94)	1.612 [0.507–7.053]	.53
Tasso di cura oggettivo	95 (90.5)	88 (88)	1.295 [0.492–3.431]	.57

Tabella 15. Tassi di cura oggettiva e soggettiva. I valori sono riportati come n (%).

Gruppo	Cura oggettiva	Cura soggettiva
Normopeso (n = 105)	101 (96.2)	95 (90.5)
Sovrappeso (n = 54)	52 (96.3) ^a	49 (90.7) ^b
Obese (n = 46)	42 (91.3) ^{c,d}	40 (87) ^{e,f}

Tabella 16. Tassi di cura delle pazienti obese rispetto alle sovrappeso ed alle normopeso. I valori sono resi come n (%). ^a p = .97 vs. normopeso (OR 0.971; 95%CI 0.119–6.455); ^b p = .96 vs. normopeso (OR 0.969; 95%CI 0.270–3.319); ^c p = .22 vs. normopeso (OR 2.405; 95%CI 0.477–12.149); ^d p = .29 vs. sovrappeso (OR 2.476; 95%CI 0.363–20.616); ^e p = .52 vs. normopeso (OR 1.425; 95%CI 0.425–4.649); ^f p = .55 vs. normopeso (OR 1.470; 95%CI 0.361–6.091).

I punteggi dei questionari ICIQ-SF, I-QoL e PGI-S sono risultati significativamente migliore 12 mesi dopo l'intervento in entrambe i gruppi, senza differenze significative tra i due gruppi (Figura 36). Non abbiamo riscontrato complicanze intra-operatorie nei due gruppi, ad eccezione di una piccola lesione vaginale nel gruppo normopeso. Le complicanze post-operatorie sono state: 5 casi di ritenzione post-operatoria transitoria (2 nel gruppo normopeso e 3 nel gruppo sovrappeso) e 6 infezioni delle vie urinarie (2 nel gruppo normopeso e 4 in quello sovrappeso). 8 pazienti (3 nel gruppo normopeso e 5 nel gruppo sovrappeso) hanno lamentato urgenza *de novo*. Queste pazienti

sono state trattate con successo con farmaci anticolinergici. Non abbiamo osservato esposizioni vaginali in entrambi i gruppi.

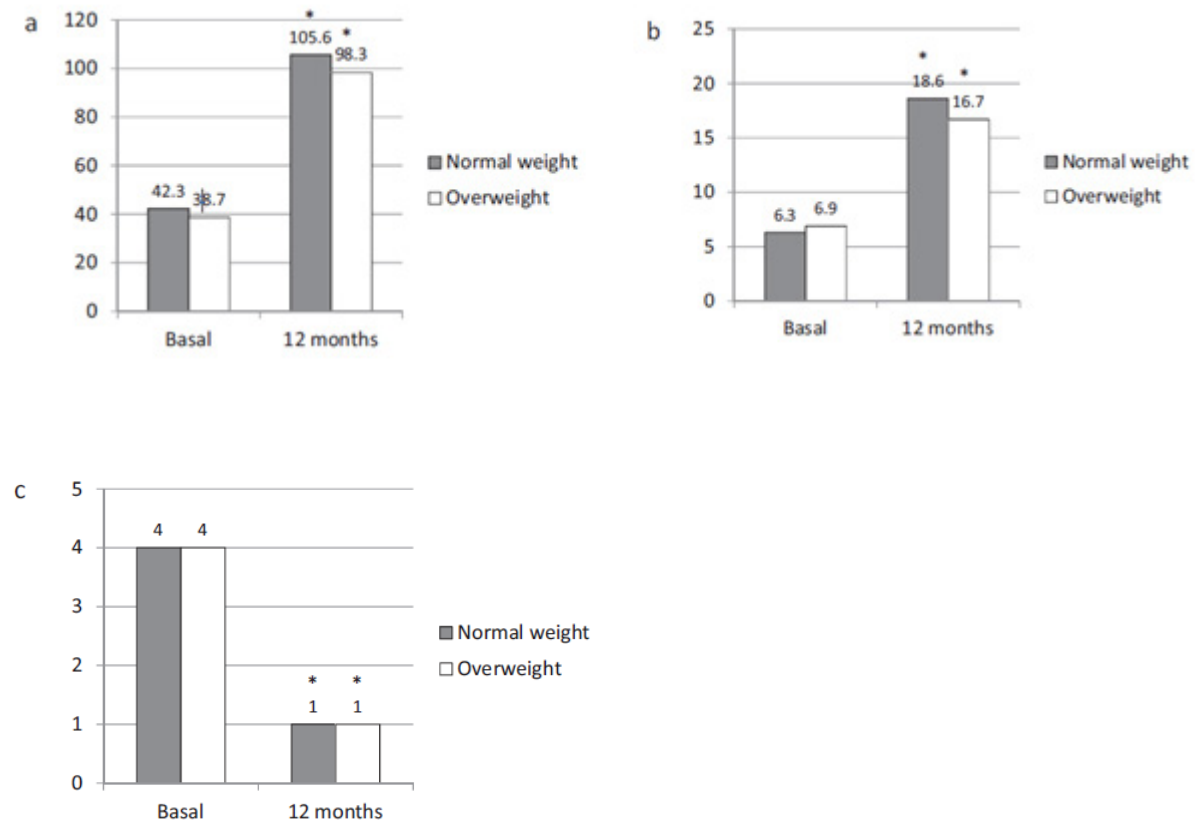


Figura 36. Punteggi dei questionari I-QoL (a), ICIQ-SF (b), and PGI-S (c). * = $p < .0001$ vs. basale.

8 donne sono state considerate fallimenti oggettivi e 12 fallimenti soggettivi. 7 soggetti sono stati sottoposti ad un secondo intervento anti-incontinenza: 4 sono state trattate con TVT-O e 3 con TVT-Exact. 3

pazienti sono in lista di attesa per una seconda procedura anti-incontinenza e 2 hanno rifiutato un ulteriore trattamento chirurgico.

Non abbiamo osservato differenze nei punteggi VAS del dolore 12 (normopeso 1.8 ± 1.0 vs. sovrappeso 1.7 ± 0.9 ; $p = 0.6$) e 24 ore (normopeso 0.9 ± 0.5 vs. sovrappeso 0.7 ± 0.5 ; $p = 0.09$) dopo l'intervento e nel numero di fiale di analgesici somministrate (3 g di paracetamolo in entrambi i gruppi).

6.4 Discussione

Questa analisi retrospettiva sembra indicare che la TVT-Abbrevio ha la stessa efficacia nelle donne normopeso ed in quelle sovrappeso, sia da un punto di vista oggettivo che soggettivo.

Questo studio ha alcuni difetti. In primo luogo il suo disegno retrospettivo non ha consentito di porre una ipotesi *a priori* ed il calcolo della numerosità campionaria. Nonostante ciò, uno studio prospettico mirato alla valutazione di donne con diversi indici di masse corporea non è di facile esecuzione e questo tipo di analisi si effettua in genere tramite stratificazione di dati raccolti per studi che valutano principalmente altri parametri. Inoltre, il bias di selezione è molto limitato, considerando che entrambi i gruppi hanno caratteristiche di

base molto simili. Infine, la selezione pre-operatoria, la valutazione post-operatoria ed il programma di follow-up sono stati rigorosi, completi e consistenti.

Un ulteriore limite di questo studio è rappresentato dal fatto che suddividendo il gruppo delle pazienti sovrappeso in pazienti obese o solo sovrappeso si ottiene un basso numero di pazienti, rendendo ogni considerazione statistica non valutabile.

I dati presenti in letteratura sull'efficacia delle sling medio-uretrali anti-incontinenza nelle donne obese e sovrappeso sono contrastanti. Le donne obese possono soffrire di un maggior carico cronico sul pavimento pelvico, che è in genere correlato all'aumento della prevalenza dell'incontinenza urinaria. Ciò potrebbe anche essere una causa di fallimento della *sling*. Infatti, in diversi studi, il BMI è risultato essere un fattore indipendente di fallimento della TVT retro pubica [Serati et al., 2012; Jun et al, 2012; Hellberg et al., 2007]. La popolazione di questi studi, però, era molto anziana [Jun et al., 2012] o era stata seguita per un periodo molto prolungato [Serati et al., 2012], per cui diverse variabili possono spiegare queste discrepanze con il nostro studio, compreso il differente dispositivo utilizzato ed il follow-

up a breve termine di questo studio. Altri studi hanno invece dimostrato che l'obesità non rappresenta un rischio di fallimento o di recidiva dopo posizionamento di *sling* retropubica o trans-otturatoria [Miranda et al., 2012; Liu et al., 2011; Killingsworth et al., 2009; Mohamad Al-Ali et al., 2013; Jeong et al., 2014; Hwang et al., 2012; Esin et al., 2011; Tchev et al., 2010; Pereyra et al. 2015]. Queste discrepanze sono difficili da spiegare. E' possibile che i diversi disegni degli studi, le differenti popolazioni, le definizioni di obesità e sovrappeso utilizzati e le differenze negli schemi di follow-up abbiano avuto un impatto su questi risultati diversi.

Il nostro studio è in accordo con quelli che riportano la stessa efficacia delle *sling* anti-incontinenza nelle donne normopeso ed in quelle sovrappeso. La peculiarità di questo studio è stato l'utilizzo di una versione accorciata della TVT-O. Questa *sling* è lunga solo 12 cm ed è significativamente più corta della TVT-O tradizionale [Hinoul et al., 2011b; de Leval et al., 2011]. Quindi, la TVT-Abbrevio attraversa una quantità significativamente minore di tessuto muscolare rispetto alla TVT-O, dato che sembra fermarsi a livello del muscolo otturatorio esterno nella maggior parte dei casi e causa minor dolore post-

operatorio [Hinoul et al., 2011b; de Leval et al., 2011]. Questa riduzione del dolore potrebbe essere anche dovuta, in parte, alle modifiche apportate alla tecnica chirurgica [de Leval et al., 2011], che già da sole sono in grado di ridurre il dolore post-operatorio, come dimostrato dal nostro gruppo [Tommaselli 2012; Tommaselli 2013b]. Si può ipotizzare che la lunghezza ridotta della TVT-Abbrevio in presenza di BMI elevati e, quindi, pressioni intra-addominali più elevate, potrebbe causare una riduzione della sua efficacia. In questo studio abbiamo dimostrato che questa ipotesi non è supportata dai dati, dato che i tassi di cura sia oggettiva che soggettiva a 12 mesi sono simili tra le pazienti normopeso e quelle sovrappeso. Inoltre, il nostro tasso di cura oggettiva nelle donne sovrappeso (94%) è simile a quella riportata nello studio di de Leval [de Leval et al., 2011] rilevata in una popolazione normale (90.7%).

La stratificazione in base al BMI ha mostrato un tasso di cura oggettiva inferiore nelle donne obese rispetto a quelle normopeso e sovrappeso, sebbene non significativamente. E' possibile che un campione più ampio potrebbe mostrare una differenza significativa tra queste popolazioni ed ulteriori studi sono necessari per valutare questa problematica.

La TVT-Abbrevio si è dimostrata anche una procedura sicura, senza complicanze intra- e post-operatorie. In particolare, non abbiamo osservato esposizioni vaginali ed il tasso di sintomi da iperattività detrusoriale *de novo* è risultato limitato e sovrapponibile a precedenti studi sulla TVT-O [Tommaselli et al., 2013a]. Il sovrappeso non sembra essere un fattore di rischio di complicanze a lungo termine. E' necessario effettuare un follow-up più lungo per valutare se un BMI più elevato può rappresentare un fattore di rischio di complicanze a lungo termine.

In conclusione, la TVT-Abbrevio sembra avere efficacia e sicurezza simili nelle donne normopeso ed in quelle sovrappeso. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di questo dispositivo in donne francamente obese e la sicurezza e l'efficacia a lungo termine in queste popolazioni.

7. BIBLIOGRAFIA

- Abdel-Fattah M, Ford JA, Lim CP, Madhuvrata P. Single-incision minislings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: a meta-analysis of effectiveness and complications. *Eur Urol*. 2011;60:468–480.
- Abdel-Fattah M, Mostafa A, Familusi A, Ramsay I, N'Dow J. Prospective randomized controlled trial of transobturator tapes in management of urodynamic stress incontinence in women: 3-year outcomes from the evaluation of transobturator tapes study. *Eur Urol* 2012;62:843–51.
- Alvarez-Bandré's S, Hualde-Alfaro A, Jime'nez-Calvo J, Cebria'n- Lostal JL, Jime'nez-Parra JD, Garcí'a-Garcí'a D, Montesino- Semper M (2010) Complications of female urinary incontinence surgery with mini-sling system. *Actas Urol Esp* 2010; 34:893–897.
- Angleitner-Flotzinger J, Aigmueller T. Mid-term follow-up of the TVT-Secur midurethral sling for primary stress incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;180C:24–7.
- Artibani W, Pesce F, Prezioso D, Scarpa RM, Zattoni F, Tubaro A, Rizzi CA, Santini AM, Simoni L; FLOW study group. Italian validation of the urogenital distress inventory and its application in LUTS patients. *Eur Urol*. 2006; 50: 1323-9.
- Athanasiou S, Grigoriadis T, Zacharakis D, Skampardonis N, Lourantou D, Antsaklis A. Seven years of objective and subjective outcomes of transobturator (TVT-O) vaginal tape: why do tapes fail. *Int Urogynecol J* 2014;25:219–25.
- Bianchi-Ferraro AM, Jarmy-DiBella ZI, de Aquino Castro R, Bortolini MA, Sartori MG, Girão MJ. Randomized controlled trial comparing TVT-O and TVT-S for the treatment of stress urinary incontinence: 2-year results. *Int Urogynecol J*. 2014; 25: 1343-8.

-
- Blaivas JG. Classifying stress urinary incontinence . *Neurourol Urodyn.* 1999; 18: 71-2.
 - Bø K, Finckenhagen HB. Vaginal palpation of pelvic floor muscle strength: inter-test reproducibility and comparison between palpation and vaginal squeeze pressure. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 883-7.
 - Brennand E, Tang S, Williamson T, et al. Twelve-month outcomes following midurethral sling procedures for stress incontinence: impact of obesity. *BJOG* 2015; 122: 1705-12.
 - Bushnell DM, Martin ML, Summers KH, Svihra J, Lionis C, Patrick DL. Quality of life of women with urinary incontinence: cross-cultural performance of 15 language versions of the I-QOL. *Qual Life Res.* 2005;14:1901–1913.
 - Campeau L, Gorbachinsky I, Badlani GH, Andersson KE. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes. *BJU Int.* 2011; 108: 1240-7.
 - Cerruto MA, D'Elia C, Aloisi A, Fabrello M, Artibani W. Prevalence, incidence and obstetric factors' impact on female urinary incontinence in Europe: a systematic review. *Urol Int.* 2013; 90: 1-9.
 - Cheng D, Liu C. Tension-free vaginal tape-obturator in the treatment of stress urinary incontinence: a prospective study with five-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:228–31.
 - Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10:CD001405.
 - Cornu JN, Lizee D, Sebe P, et al. TVT SECUR single-incision sling after 5 years of follow-up: the promises made and the promises broken. *Eur Urol.* 2012;62:737–738.

-
- Cornu JN, Sebe P, Peyrat L, Ciofu C, Cussenot O, Haab F. Midterm prospective evaluation of TVT-Secur reveals high failure rate. *Eur Urol.* 2010;58:157–161.
 - De Lancey JO. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurourol Urodyn.* 2010; 29 Suppl 1: S13-7.
 - de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol.* 2003;44:724–730.
 - de Leval J, Thomas A, Waltregny D. The original versus a modified inside-out transobturator procedure: 1-year results of a prospective randomized trial. *Int Urogynecol J* 2011;22:145–56.
 - Debodinance P, Amblard J, Lucot JP, Cosson M, Villet R, Jacquetin B (2009) TVT Secur: prospective study and follow up at 1 year about 154 patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 38:299–303
 - Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol.* 2001;11:1306–1313.
 - Deng YD, Rutman M, Raz M, Raz S, Rodriguez LV (2007) Presentation and management of major complications of midurethral sling: are complications under-reported? *Neurourol Urodyn* 2007; 26:46–52
 - Deng DY. Urinary incontinence in women. *Med Clin North Am.* 2011; 95: 101-9.
 - Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G, Hannestad YS. Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC Urol.* 2013; 13: 27.
 - Esin S, Salman MC, Ozyuncu O, Durukan T. Surgical outcome of transobturator tape procedure in obese and non-obese women. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:645–9.

-
- Falconer C, Ekman G, Malmström A, Ulmsten U. Decreased collagen synthesis in stress-incontinent women. *Obstet Gynecol.* 1994; 84: 583-6.
 - Fitz FF, Resende AP, Stüpp L, Sartori MG, Girão MJ, Castro RA. Biofeedback for the treatment of female pelvic floor muscle dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2012; 23: 1495-516.
 - Fowler SB. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Clin Nurse Spec.* 2011; 25: 226-7.
 - Fritel X, Ringa V, Quiboeuf E, Fauconnier A. Female urinary incontinence, from pregnancy to menopause: a review of epidemiological and pathophysiological findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91: 901-10.
 - Gagnon LO, Tu le M. Better short-term outcomes with the U-method compared with the Hammock technique for the implantation of the TVT-SECUR under local anesthesia. *Urology* 2010; 75:1060–1064
 - Gauruder-Burmester A, Popken G. The Miniarc sling system in the treatment of female stress urinary incontinence. *Int Braz J Urol* 2009, 35:334–343
 - Greer JA, Smith AL, Arya LA. Pelvic floor muscle training for urgency urinary incontinence in women: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2012; 23: 687-97.
 - Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thüroff JW. Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol.* 1997; 32 Suppl 2: 3-12.
 - Hampel C, Artibani W, España Pons M, Haab F, Jackson S, Romero J, Gavart S, Papanicolaou S. Understanding the burden of stress urinary incontinence in Europe: a qualitative review of the literature. *Eur Urol.* 2004; 46: 15-27.
 - Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S; Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence:

the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag*. *J Clin Epidemiol*. 2000; 53: 1150-7.

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN; International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29: 4-20.
- Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 7:CD009508.
- Heinonen P, Ala-Nissila S, Raty R, Laurikainen E, Kiilholma P. Objective cure rates and patient satisfaction after the transobturator tape procedure during 6.5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:73–8.
- Hellberg D, Holmgren C, Lanner L, Nilsson S. The very obese woman and the very old woman: tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:423–9.
- Hersh L, Salzman B. Clinical management of urinary incontinence in women. *Am Fam Physician*. 2013; 87: 634-40.
- Hijaz A, Sadeghi Z, Byrne L, Hou JC, Daneshgari F. Advanced maternal age as a risk factor for stress urinary incontinence: a review of the literature. *Int Urogynecol J*. 2012; 23: 395-401.
- Hinoul P, Vervest HA, den Boon J et al. A randomized, controlled trial comparing an innovative single incision sling with an established transobturator sling to treat female stress urinary incontinence. *J Urol* 2011a; 185:1356–1362.
- Hinoul P, Bonnet P, Krofta L, Waltregny D, de Leval J. An anatomic comparison of the original versus a modified inside-out transobturator procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2011b; 22:997–1004.

-
- Ho CP, Bhatia NN. Development of stem cell therapy for stress urinary incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24: 311-7.
 - Hubka P, Masata J, Nanka O, Grim M, Martan A, Zvarova J. Anatomical relationship and fixation of tension-free vaginal tape Secur. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20:681– 688
 - Hubka P, Svabik K, Martan A, Masata J. A serious bleeding complication with injury of the corona mortis with the TVT-Secur procedure: two cases of contact of TVT-S with the corona mortis during cadaver study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010; 21:1179–1180.
 - Hwang IS, Yu JH, Chung JY, Noh CH, Sung LH. One-year outcomes of mid-urethral sling procedures for stress urinary incontinence according to body mass index. *Korean J Urol* 2012;53:171–7.
 - Jenkins TR, Liu CY. Laparoscopic Burch colposuspension. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19: 314-8.
 - Jeong MY, Kim SJ, Kim HS, Koh JS, Kim JC. Comparison of efficacy and satisfaction between the TVT-SECUR_ and MONARC_ procedures for the treatment of female stress urinary incontinence. *Korean J Urol* 2010; 51:767–771.
 - Jeong SJ, Lee HS, Lee JK, et al. The long-term influence of body mass index on the success rate of mid-urethral sling surgery among women with stress urinary incontinence or stress-predominant mixed incontinence: comparisons between retropubic and transobturator approaches. *PLOS ONE* 2014;9:e113517.
 - Jimenez Calvo J, Hualde Alfaro A, Raigoso Ortega O et al. Our experience with mini tapes (TVT Secur and MiniArc) in the surgery for stress urinary incontinence. *Actas Urol Esp* 2008; 32:1013– 1018
 - Joo YM, Choe JH, Seo JT. One-year surgical outcomes and quality of life after minimally invasive sling procedures for treatment of female stress urinary incontinence: TVT SECUR vs. CureMesh. *Korean J Urol* 2010; 51:337–343.

-
- Jun KK, Oh SM, Choo GY, et al. Long-term clinical outcomes of the tension-free vaginal tape procedure for the treatment of stress urinary incontinence in elderly women over 65. *Korean J Urol* 2012;53:184–8.
 - Khandelwal C, Kistler C. Diagnosis of urinary incontinence. *Am Fam Physician*. 2013; 87: 543-50.
 - Khandwala S, Jayachandran C, Sengstock D. Experience with TVT-SECUR sling for stress urinary incontinence: a 141-case analysis. *Int Urogynecol J* 2010; 21:767-772
 - Khandwala S, Jayachandran C. TVT-Secur in office sling procedure under local anesthesia: a prospective 2-year analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2012;18:233–238.
 - Killingsworth LB, Wheeler 2nd TL, Burgio KL, Martirosian TE, Redden DT, Richter HE. One-year outcomes of tension-free vaginal tape (TVT) mid-urethral slings in overweight and obese women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20:1103–8.
 - Kim JJ, Lee YS, Lee KS. Randomized comparative study of the U- and H-type approaches of the TVT-Secur procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: one-year follow-up. *Korean J Urol* 2010; 51:250–256
 - Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo K, Cody JD, McClinton S. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD003881.
 - Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50: 281-94.
 - Kotb AF, Campeau L, Corcos J. Urethral bulking agents: techniques and outcomes. *Curr Urol Rep*. 2009;10: 396-400.
 - Krofta L, Feyereisl J, Velebil P, Otcenašek M, Kasíková E, Krcmař M. TVT-S for surgical treatment of stress urinary incontinence: prospective

-
- trial, 1-year follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010; 21:779–785
- Lapitan MC, Cody JD. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 6:CD002912.
 - Latthe PM, Foon R, Khan K. Nonsurgical treatment of stress urinary incontinence (SUI): grading of evidence in systematic reviews. *BJOG.* 2008; 115: 435-44.
 - Lee KS, Choo MS, Lee YS et al. Prospective comparison of the “inside-out” and “outside-in” transobturator-tape procedures for the treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19:577–582
 - Lee KS, Lee YS, Seo JT et al. A prospective multicenter randomized comparative study between the U- and H-type methods of the TVT SECUR procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: 1-year follow-up. *Eur Urol* 2010; 57:973–979
 - Lentz SS. Osteitis pubis: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1995; 50: 310-5.
 - Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Comparison of the TVT SECUR System “hammock” and “U” tape positions for management of stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2010a; 111:233–236.
 - Lim JL, de Cuyper EM, Cornish A, Frazer M. Short-term clinical and quality-of-life outcomes in women treated by the TVT-Secur procedure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50:168–172.
 - Liu PE, Su CH, Lau HH, Chang RJ, Huang WC, Su TH. Outcome of tension-free obturator tape procedures in obese and overweight women. *Int Urogynecol J* 2011;22:259–63.
 - Mainprize TC, Drutz HP. The Marshall-Marchetti-Krantz procedure: a critical review. *Obstet Gynecol Surv.* 1988; 43: 724-9.
 - Martan A, Svabík K, Masata J, Koleska T, El-Haddad R, Pavlikova M. Correlation between changes in ultrasound measurements and clinical
-

-
- curative effect of tension-free vaginal tape-SECUR procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20:533–539
- Masata J, Martan A, Svabík K. Severe bleeding from internal obturator muscle following tension-free vaginal tape Secur hammock approach procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19:1581–1583
 - Masata J, Svabik K, Zvara K, et al. Randomized trial of a comparison of the efficacy of TVT-O and single-incision tape TVT SECUR systems in the treatment of stress urinary incontinent women-2-year follow-up. *Int Urogynecol J*. 2012;23:1403–1412.
 - Meschia M, Barbacini P, Ambrogi V, Pifarotti P, Ricci L, Spreafico L. TVT-Secur: a minimally invasive procedure for the treatment of primary stress urinary incontinence. One year data from a multi-centre prospective trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20: 313–317.
 - Meschia M, Barbacini P, Baccichet R et al. Short-term outcomes with the Ajust system: a new single incision sling for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2010; 22:177–182.
 - Minaglia S, Ozel B, Klutke C, Ballard C, Klutke J. Bladder injury during transobturator approach for female stress urinary incontinence. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56:89–98.
 - Miranda V, Pineda R, Lovatsis D, Alarab M, Drutz H. Efficacy and safety of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape among obese women with stress urinary incontinence: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:755–9.
 - Mohamad Al-Ali B, Hutterer GC, Puchwein E, Pummer K, Novara G, Primus G. Clinical impact of body mass index on the outcome of the SPARC-sling system for the treatment of female stress urinary incontinence. *World J Urol* 2013;31:875–80.
 - Molden SM, Lucente VR. New minimally invasive sling: TVT-Secur. *Curr Urol Rep* 2008; 9:358–361.

-
- Murray S, Lemack GE. Overactive bladder and mixed incontinence. *Curr Urol Rep.* 2010; 11: 385-92.
 - Neuman M. TVT and TVT-obturator: comparison of two operative procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131:89– 92.
 - Neuman N. Perioperative complications and early followup with 100 TVT-Secur procedures. *J Minim Invasiv Gynecol* 2008; 15:480–484.
 - Neuman M, Sosnovski V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Transobturator vs single-incision suburethral mini-slings for treatment of female stress urinary incontinence: early postoperative pain and 3-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18:769–773.
 - Neuman M, Sosnovsky V, Goralnik S, Diker B, Bornstein J. Comparison of two inside-out trans-obturator sub-urethral sling techniques for stress incontinence: early post-operative thigh pain and 3-year outcomes. *Int Urogynecol J* 2012;19:1103–7.
 - NHANES data on the prevalence of overweight and obesity among adults: United States 1976–2005. www.cdc.gov.
 - Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, Falconer C. Eleven years prospective follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19:1043–1047.
 - Nilsson CG, Palva K, Aarnio R, Morcos E, Falconer C. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1265-9.
 - Novara G, Galfano A, Boscolo-Berto R, et al. Complication rates of tension-free midurethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing tension-free midurethral tapes to other surgical procedures and different devices. *Eur Urol* 2008;53:288–308.

-
- Novara G, Artibani W, Barber MD, Chapple CR, Costantini E, Ficarra V, Hilton P, Nilsson CG, Waltregny D. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur Urol*. 2010; 58: 218-38.
 - Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006375.
 - Oliveira R, Silva A, Pinto R et al. Short-term assessment of a tension-free vaginal tape for treating female stress urinary incontinence. *BJU Int* 104: 225–228 *Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 22:177–182.
 - Oliveira R, Botelho F, Silva P, Resende A, Silva C, Dinis P, Cruz F. Exploratory study assessing efficacy and complication of TVT-O, TVT-Secur, and Mini-Arc: results at 12-month follow-up. *Eur Urol* 2011; 59:940–944
 - Palomba S, Falbo A, Oppedisano R, et al., The SIMS Italian Group. A randomized controlled trial comparing three single-incision minislings for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2014;25:1333–41.
 - Papa Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1993;153:1-93.
 - Papa Petros PE, Ulmsten U. An anatomical classification--a new paradigm for management of urinary dysfunction in the female. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1999; 10: 29-35.
 - Pereyra I, Valentim-Lourenc,o A, Castro C, Martins I, Henriques A, Riberinho AL. Incontinence surgery in obese women: comparative analysis of short- and long-term outcomes with a transobturator sling. *Int Urogynecol J* 2015. [http:// dx.doi.org/10.1007/s00192-015-2820-8](http://dx.doi.org/10.1007/s00192-015-2820-8).

-
- Richter HE, Burgio KL, Clements RH, Goode PS, Redden DT, Varner RE. Urinary and anal incontinence in morbidly obese women considering weight loss surgery. *Obstet Gynecol* 2005;106:1272–7.
 - Ridgeway B, Arias BE, Barber MD. The relationship between anthropometric measurements and the bony pelvis in the African-American and European women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2011; 22:1019–1024.
 - Robinson D, Staskin D, Laterza RM, Koelbl H. Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn.* 2012; 31: 313-6.
 - Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D, Khalsa S, Qualls C. A short form of the pelvic organ prolapse/urinary incontinence sexual questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003;14:164–168.
 - Rortveit G, Hunskaar S. Urinary incontinence and age at the first and last delivery: the Norwegian HUNT/EPINCONT study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 433-8.
 - Serati M, Ghezzi F, Cattoni E, et al. Salvatore S. Tension-free vaginal tape for the treatment of urodynamic stress incontinence: efficacy and adverse effects at 10-year follow-up. *Eur Urol* 2012;61:939–46.
 - Serati M, Bauer R, Cornu JN, et al. TVT-O for the treatment of pure urodynamic stress incontinence: efficacy, adverse effects, and prognostic factors at 5-year follow-up. *Eur Urol* 2013;63:872–8.
 - Smith AL, Wein AJ. Urinary incontinence: pharmacotherapy options. *Ann Med.* 2011; 43: 461-76.
 - Sola` V, Ricci P, Pardo J. Third generation sub-mid urethral mesh: experience with 110 TVT-SECUR. *Arch Esp Urol* 2009; 62:376–386.
 - Tartaglia E, Delicato G, Baffigo G, et al. Third-generation tensionfree tape for female stress urinary incontinence. *J Urol.* 2009;182: 612–615.

-
- Tchey DU, Kim WT, Kim YJ, Yun SJ, Lee SC, Kim WJ. Influence of obesity on short-term surgical outcome of the transobturator tape procedure in patients with stress urinary incontinence. *Int Neurourol J* 2010;14:13–9.
 - Tommaselli GA, Di Carlo C, Gargano V, Formisano C, Scala M, Nappi C. Efficacy and safety of TVT-O and TVT-Secur in the treatment of female stress urinary incontinence: 1-year follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2010; 21:1211–1217.
 - Tommaselli GA, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. TVT-Secur for the treatment of female stress urinary incontinence: a 24-month follow-up retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286: 415-21.
 - Tommaselli GA, D'Afiero A, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Tension-free vaginal tape-O and -Secur for the treatment of stress urinary incontinence: a thirty-six-month follow-up single-blind, double-arm, randomized study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013a; 20: 198-204.
 - Tommaselli GA, D'Afiero A, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Efficacy of a modified technique for TVT-O positioning: a twelve-month, randomized, single-blind, multicenter, non-inferiority study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013b; 167: 225-9.
 - Tommaselli GA, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Medium-term and long-term outcomes following placement of midurethral slings for stress urinary incontinence: a systematic review and metaanalysis. *Int Urogynecol J.* 2015; 26: 1253-68.
 - Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996; 7: 81-6.
 - Waltregny D, de Leval J. The TVT-obturator surgical procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: a clinical update. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20:337– 348.

-
- Waltregny D, de Leval J. New surgical technique for treatment of stress urinary incontinence TVT-ABBREVO from development to clinical experience. *Surg Technol Int* 2012;22:149–57.
 - Ward KL, Hilton P, UK and Ireland TVT Trial Group. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow-up. *BJOG* 2008;115:226–33.
 - Wei JT, De Lancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. *Clin Obstet Gynecol.* 2004; 47: 3-17.
 - WHO. Obesity and overweight fact sheet No. 311. Updated January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
 - Yang X, Jiang M, Chen X, et al. TVT-O vs. TVT for the treatment of SUI: a non-inferiority study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2012;23:99–104.